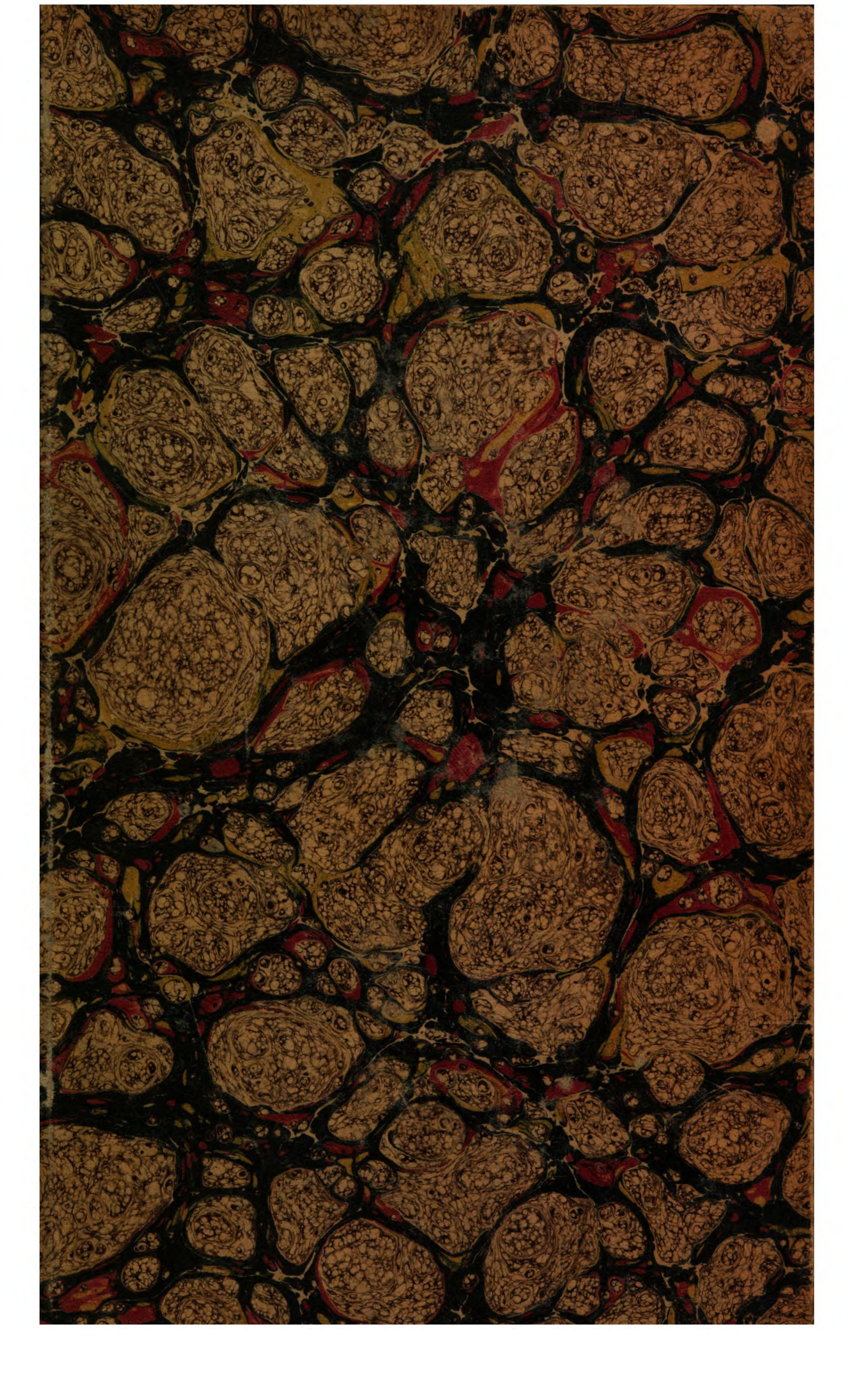



ANNEX
LIBRARY
B

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFE IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG BADEN-BADEN — PROF. DER PHARMAKOLOGIE STRASSBURG I. E.

SECHZIGSTER BAND.

MIT 5 ABBILDUNGEN UND 37 CURVEN IM TEXT.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1909.

9738

Inhalt des sechzigsten Bandes.

Erstes und zweites Heft

(ausgegeben am 17. Dezember 1908).

Drittes Heft

(ausgegeben am 9. März 1909).

Viertes und fünftes Heft.

(ausgegeben am 12. Mai 1909).

Sechstes Heft

(ausgegeben am 16. Juni 1909.)

I.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie
der k. k. Universität Innsbruck.

Diabetesstudien.

I. Der Kältediabetes beim Frosche.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Kältewirkung bei Winter- und Sommerfröschen.

Von

M. Loewit.

Der Einfluß einer intensiven Abkühlung auf den Kohlehydratbestand des Warmblüters in seinem Blut und seinen Organen wurde bereits von Cl. Bernard[1]) und etwas später auch von M. Schiff[2]) einer näheren Analyse unterzogen und von dem ersteren das Verschwinden des Zuckers in der Leber, von dem letzteren auch das Verschwinden „aller Zuckerbildner" aus der Leber festgestellt. Die Frage einer gleichzeitig auftretenden Glykosurie kam dabei nicht in Betracht.

Erst Bock und Hoffmann[3]) wiesen durch ausgedehnte und gründliche Untersuchungen an Katzen nach, daß allmähliche Abkühlung derselben durch wiederholte kalte Bäder und durch Aufenthalt im kühlen Raume innerhalb bestimmter Zeitperioden und nach nicht zu tiefer Temperaturherabsetzung eine vorübergehende Glykosurie hervorruft, die niemals bis zu dem definitiven Tode des Tieres durch Abkühlung anhält. Das Blut und die Organe (Leber, Muskeln) der eben eingegangenen Tiere erwiesen sich nach den damals üblichen Methoden als völlig frei von Kohlehydraten, während Tiere, die nach hoher Rückenmarksdurchschneidung gleichfalls unter den Erscheinungen der Abkühlung zugrunde gingen, zwar auch eine temporäre Glykosurie zeigten, dagegen nach dem Tode noch reichlich Kohlehydrat im Blut

---

1) Lecons sur la physiol. expér. Paris 1855—1856. p. 191. f.

2) Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859. S. 57f.

3) Archiv f. experim. Pathol. etc. Bd. 8. 1878. S. 375f.

und in den Organen aufwiesen. Bock und Hoffmann treten in eine genauere Deutung dieses Abkühlungs- oder Kältediabetes nicht ein, sie weisen nur auf den hochgradigen Kohlehydratschwund infolge der Abkühlung hin und führen denselben auf gesteigerten, hauptsächlich in den Muskeln vor sich gehenden Stoffverbrauch zum Zwecke der Wärmeregulierung zurück, der nach hoher Rückenmarkdurchschneidung infolge Lähmung der Muskeln ausbleibt, weshalb auch der Kohlehydratbestand des Körpers in diesem Falle keine wesentliche Verminderung aufweist. Für diese letztere Form des Kältediabetes (bei gleichzeitiger Rückenmarksdurchschneidung) heben Bock und Hoffmann die nachgewiesene Hyperglykämie besonders hervor [1]).

Seither gilt der Kältediabetes beim Warmblüter als eine gesicherte Erscheinung, die Deutung desselben ist aber auch gegenwärtig keine völlig einheitliche. Ohne in eine genauere Erörterung der hier in Betracht kommenden Angaben einzugehen, sei nur hervorgehoben, daß Pflüger [2]) die Kälte als einen so energischen Reflex für die Leber ansieht, „daß plötzlich wie beim Zuckerstich große Zuckermengen in das Blut entleert werden. Die starke Reflexwirkung der die Haut treffenden Kälte zeigt sich ja am Zittern der Muskeln“. Ivar Bang [3]) und seine Mitarbeiter hingegen wiesen an der mit kalter Kochsalzlösung durchspülten Kaninchenleber eine unzweifelhafte Vergrößerung der Fermentproduktion nach [4]), welche für die gesteigerte Produktion von Zucker in der Leber, als dem wichtigsten Brennmaterial wesentlich in Betracht kommt. Bang ist der Anschauung, daß diese Verhältnisse auch für die Deutung des sogen. Kältediabetes heranzuziehen sind.

Für den Kaltblüter im allgemeinen und für den Frosch im besonderen konnte ich in der mir zugänglichen Literatur eine bestimmte Angabe über den Kältediabetes nicht auffinden. Cl. Bernard [5]) hatte für Frösche bereits angegeben, daß man durch Aufenthalt derselben in niederer Temperatur den Zuckergehalt der Leber zum Verschwinden und durch höhere Umgebungstemperatur ohne Fütterung

---

1) a. a. O. S. 441.

2) Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Bonn 1905. S. 528.

3) Ivar Bang, Malte Ljungdahl und Werner Bohm, Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. I. Hofmeisters Beiträge etc. Bd. IX. 1907. S. 408.

4) l. c. p. 429.

5) Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Paris 1857.

der Tiere wieder zur Erscheinung bringen könne, doch hat erst F. W. Pavy[1]) die richtige Deutung dieser Beobachtung erbracht. Dagegen hat Pflüger[2]) bei seinen eingehenden und wichtigen Untersuchungen über den Pankreasdiabetes des Frosches die Frage des Kältediabetes bei diesem Versuchstiere wohl in Erwägung gezogen. Da nämlich nach seinen Erfahrungen die auf Eis gehaltenen Frösche die Pankreasexstirpation besser als bei Zimmertemperatur überstehen, so mußte die Frage des Kältediabetes bei diesem Tiere berücksichtigt werden.

Anknüpfend an seine oben mitgeteilte Erklärung des Kältediabetes beim Warmblüter bemerkt Pflüger[3]): „Meine Erklärung des Kältediabetes beim Warmblüter ist immerhin hypothetisch und es wäre auch beim Warmblüter noch denkbar, daß man es mit einer Erscheinung zu tun hätte, wie sie bei der durch nicht tödliche Kälte süß werdenden Kartoffel eintritt, deshalb, weil der Lebensprozeß fortwährend Stärke in Zucker verwandelt, während die gesunkene Temperatur die Oxydation des Zuckers hindert. Da mäßige Steigerung der Temperatur den Zucker der Kartoffel wieder zum Verschwinden bringt, ist obige Erklärung richtig. — Von diesem Gesichtspunkte aus könnte also auch beim Frosche ein Kältediabetes erzeugt werden". Doch hat Pflüger bei einem sechs Tage auf Eis gehaltenen Normalfrosche niemals im Harne Zucker auftreten gesehen, trotzdem das betreffende Tier in seinen Organen Glykogen enthielt. Weitere Untersuchungen über die Frage des Kältediabetes beim Frosche scheint Pflüger nicht angestellt zu haben, zum mindesten sind keine mitgeteilt.

Gelegentlich einer noch nicht abgeschlossenen Beobachtungsreihe über den Pankreasdiabetes beim Frosche war es geboten, den Wirkungen der Kälte auf den Zuckerstoffwechsel dieser Tiere näher nachzugehen. Im Gegensatze zu der oben angeführten Angabe Pflügers zeigte es sich nämlich, daß man tatsächlich beim Frosche, aber wie es scheint, nur während einer bestimmten Jahreszeit durch dauernde Kälteeinwirkung eine manchmal langanhaltende Glykosurie hervorrufen kann, die bei Erhöhung der Temperatur wieder schwindet, und die man wohl berechtigt ist, als den Kältediabetes dieser Tiere anzusprechen. Dieser soll im folgenden näher beschrieben werden.

Material und Untersuchungsmethoden: Die im folgenden verwendeten Tiere waren durchweg größere Wasserfrösche (R. esculenta,

---

1) Die Physiologie der Kohlenhydrate. Leipzig und Wien 1895 S. 141f.

2) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118. 1907. S. 286f. Bd. 119. 1907. S. 227f. Bd. 120. 1907. S. 253f.

3) Pflügers Archiv etc. Bd. 118. 1907. S. 310.

im Gewichte von 100—200 g und darüber, die zum Teil aus Wien, zum Teil aus Ungarn bezogen wurden. Sie waren, wenn nicht anders bemerkt, im Oktober 1907 eingefangen und wurden im Froschbassin des Institutes, ohne gefüttert zu werden, gehalten. Diese beiden Froschrassen müssen, da sie sich bezüglich der Kältewirkung nicht gleichmäßig verhielten, gesondert behandelt werden.

Das Aufsammeln des Froschharnes erfolgte anfänglich vermittels der von Pflüger[1]) empfohlenen Gummiurinale (von M. Ollendorff, Bonn a. Rh. bezogen). Allein ich mußte mich bald überzeugen, daß diese Art der Harngewinnung bei Fröschen aus mehreren Gründen nicht zweckentsprechend ist.

Es zeigte sich nämlich, daß einzelne Frösche, ohne daß an ihnen irgend ein Eingriff vorgenommen worden war, in dem in das Urinale spontan entleerten, oder in dem in dasselbe künstlich ausgepreßten Harn eine deutliche Zuckerreaktion (Worm-Müller) erkennen ließen, welche der Pflügerschen Skala[2]) + bis ++ entsprach und stets nur vorübergehend war; dabei war der Harn im Urinale stets eiweißhaltig.

Beispiel: Normalfrosch Nr. I. Wiener Esculenta ♀, Gewicht 110 g, kommt am 12. 10. 07 in ein mittelgroßes Urinale. 13. 10. werden 2 ccm trüber Harn aus dem Urinale gewonnen, deutlich eiweißhaltig. Zucker ++ Der aus dem Urinale herausgenommene Frosch ist völlig munter, er wird wieder in das gereinigte Urinale gesteckt. Am 14., 15. und 16. X. werden je 2 ccm eiweißhaltigen aber zuckerfreien Harnes gewonnen. Versuch abgebrochen.

Immerhin treten derartige Zuckerausscheidungen nur selten, unter 10 Normalfröschen zweimal auf; die folgenden Beobachtungen lehrten jedoch einen weiteren Übelstand des Urinales kennen.

Beispiel: Normalfrosch II. Eine große Wiener Esculenta, ♀, Körpergewicht 150 g wird am 14. X. 07 in das größte Urinale gesteckt, dasselbe schließt am unteren Rumpf knapp an; Frosch bei Zimmer-Temperatur in etwas Umgebungswasser gehalten. Am 15. X. wird nach Entleerung des Harnes (3 ccm trüber Harn) das Urinale abgenommen, der Frosch ist an beiden unteren Extremitäten sensibel und motorisch gelähmt, Ober- und Unterschenkel sind deutlich ödematös, die Haut auf der ventralen Seite ist mit Einschluß der Schwimmhäute diffus gerötet. Der Harn ist stark eiweißhaltig, Zucker 0. Der Frosch wird wieder in das Urinale gesteckt und wird am 16. X. früh tot gefunden. Die Sektion ergibt starke Blutüberfüllung der Organe des Unterleibes.

Analoge Erfahrungen werden noch mehrfach gemacht, die Erscheinungen verliefen jedoch in verschiedener Weise. Zunächst sei betont, daß die Lähmung der unteren Extremitäten durchaus nicht auf ein zu eng schließendes Urinale zurückgeführt werden[3]), und daß

---

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 118. S. 291.

2) l. c. S. 305.

3) Das Urinale soll, wie auch Pflüger (Arch.. Bd. 118. 1907. S. 291) betont, mit seinem oberen elastischen Ring den unteren Umfang des Rumpfes „hermetisch“ umschließen.

die einmal eingetretene Lähmung, wenn man den Frosch außerhalb des Urinales beläßt, wieder rückgängig werden kann.

Beispiel: Normalfrosch III. Wiener Esculenta, ♀, Körpergewicht 100 g wird am 16. X. 07 in ein großes Urinale gesteckt, dasselbe kann leicht bis über die Afteröffnung gezogen und wieder entfernt werden. Bei Zimmertemperatur in etwas Umgebungswasser gehalten. Am 17. X. wird durch Druck auf den Unterleib kein Harn erhalten. Beim Entfernen des Urinales spritzt der Frosch spontan viel Harn heraus, der verloren geht. Der Frosch ist an den unteren Extremitäten nahezu komplett motorisch gelähmt, er schleppt dieselben beim Kriechen nach, auf starkes Kneifen der Zehen werden jedoch noch schwache Bewegungen der Beine ausgeführt. Ober- und Unterschenkel ödematös, Haut namentlich auf der ventralen Seite diffus gerötet, Schwimmhaut rot. Der Frosch wird nicht in das Urinale gesteckt. Am 18. X. früh ist die Lähmung total verschwunden, Frosch munter, Versuch abgebrochen.

Verbleibt aber ein Frosch, bei dem die Lähmung bereits eingetreten ist, dauernd im Urinale, so tritt der Tod derartiger Tiere stets ein, und zwar gingen alle Tiere zwischen dem 2.—10 Tage spontan ein. Der Harn ist stets eiweiß-, manchmal deutlich bluthaltig, in zwei Fällen (bei 10 auf diese Weise untersuchten Normalfröschen) fiel, wie bereits erwähnt wurde, die Worm-Müllersche Probe deutlich positiv aus.

Normalfrosch Nr. VII. Wiener Esculenta, ♀, Gewicht 105 g wird am 4. XI. 07 in ein großes Urinale gesteckt, schlüpft glatt hinein; bei Zimmertemperatur in etwas Umgebungswasser gehalten. Am 6. XI. wird der Frosch aus dem Urinale genommen, nachdem vorher die Blase ausgedrückt worden war, der Harn ist blut- und eiweißhaltig und gibt deutlich Zuckerreaktion (Stärke +). Der Frosch ist an den hinteren Extremitäten nahezu total sensibel und motorisch gelähmt, die Haut auf der Ventralseite der Oberschenkel, sowie die Schwimmhäute sind diffus gerötet; Ober- und Unterschenkel sind deutlich ödematös. Der Frosch bleibt außerhalb des Urinales. Am 7. XI. ist die Lähmung verschwunden, es werden 2 ccm eiweißhaltiger, aber blut- und zuckerfreier Harn gewonnen. Am 8. XI. wird der Frosch wieder in das Urinale gesteckt, am 10. XI. ist starke Paralyse der deutlich ödematösen hinteren Extremitäten zu konstatieren. Der Harn ist blutig und stark eiweißhaltig, aber zuckerfrei. Der Frosch kommt wieder in das Urinale. Am 12. und 14. XI. wird der gleiche Befund erhoben, am 16. XI. früh wird der Frosch tot im Urinale gefunden. Die Sektion ergibt stellenweise Hämorrhagien in der Muskulatur der hinteren Extremitäten, starkes Oedem derselben, blutiges Transsudat in der Leibeshöhle, Fettleber und deutliche Hyperämie des unteren Dünndarmabschnittes (mit vereinzelten Hämorrhagien).

Ein spontanes Eingehen der sonst nicht operierten Frösche im Urinale innerhalb der angegebenen Zeit wurde auch dann konstatiert,

wenn die Tiere dauernd, ohne täglich herausgenommen zu werden, im Urinale verblieben, in welchem Falle dann allerdings ein entscheidendes Urteil über die Lähmung der hinteren Extremitäten nicht gewonnen werden konnte. Auf diesen Umstand dürfte es zurückzuführen sein, daß Pflüger diese in meinen Versuchen nahezu konstante Lähmung der hinteren Extremitäten nicht beobachtet hat, da er seine Frösche dauernd bis zum eingetretenen Tode im Urinale beließ [1]).

Es darf daher wohl als gerechtfertigt angesehen werden, wenn ich das Auffangen des Froschharns im Pflügerschen Urinale nicht als eine zweckmäßige Einrichtung bezeichne, und wenn ich dasselbe bei den folgenden Untersuchungen aus folgenden Gründen nicht in Anwendung gezogen habe:

1. Die spontane Entleerung des Harnes durch den Frosch in das Urinale erfolgt nur ausnahmsweise. 2. Der nach Anlegung des Urinales gewonnene Harn ist stets eiweiß-, manchmal auch bluthaltig, ausnahmsweise auch zuckerhaltig; der im Urinale aufgefangene Harn kann daher nicht als normal angesehen werden. 3. Durch das Urinale werden Blutüberfüllung und Stauungserscheinungen in der Leibeshöhle des Frosches veranlaßt, worauf die gelegentlich nachweisbare Transsudation in dieselbe, die regelmäßig vorhandene Albuminurie, sowie die gelegentliche Hämaturie und Glykosurie zurückgeführt werden dürfen. 4. Durch das Urinale wird in vielen Fällen eine sensible und motorische Lähmuug der hinteren Extremitäten veranlaßt, deren Genese nicht genauer verfolgt wurde, die aber wahrscheinlich auf gestörte Blutversorgung zurückzuführen sein dürfte; das Oedem der hinteren Extremitäten, die gelegentlich vorhandenen Hämorrhagien in der Muskulatur, sowie die Hyperämie (Hämorrhagie) in den abhängigen Hautpartien der hinteren Extremitäten weisen auf Stauungserscheinungen in denselben hin, doch können hierbei auch anämische Lähmungen in Betracht kommen. 5) Normale Frösche haben in dem richtig sitzendeu Urinale (bei Zimmertemperatur oder auf Eis gehalten) nur eine beschränkte Lebensdauer (2—10 Tage); die Todesursache dürfte in den eben erörterten Störungen gelegen sein.

Das Aufsammeln des Froschharnes geschah in den folgenden Versuchen stets durch Druck auf die Blasengegend an den mit der

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 119. 1907. S. 233. Pflüger erwähnt (Archiv Bd. 118. 1907. S. 310) einen Kontrollversuch an einem auf Eis und im Urinale gehaltenen Normalfrosche, bei welchem „die Beine, wenn nach 6 Tagen das Urinale entfernt wird, in derselben Stellung, wie sie ihm durch das Urinale aufgezwungen wurde“, verharren, was er auf die Herabsetzung der Muskelbewegung infolge der Kälte zurückführt mit dem Zusatze, „daß es schwierig ist, zu entscheiden, ob das zentrale Nervensystem mehr oder weniger gelähmt ist.“ Ich muß jedoch betonen, daß die Lähmungen der hinteren Extremitäten im Urinale auch ohne Mitwirkung der Kälte eintreten.

Kloake über ein kleines Becherglas gehaltenen Fröschen. Bei einiger Übung gelingt es dabei in den meisten Fällen, Harn zu gewinnen, wobei man allerdings von der genaueren Bestimmung der Tagesmenge absehen muß. Das Ausdrücken der Blase erfolgte stets einmal innerhalb 24 Stunden und zwar stets in den Morgenstunden; die gewonnene Harnmenge schwankt bei Normalfröschen zwischen 2—5 ccm und darüber.

Manche Frösche lassen bei Druck auf die Blasengegend keinen Harn in das Becherglas. Die Blase vieler derartiger Frösche ist tatsächlich leer, die Tiere haben ihren Harn tagsüber wahrscheinlich in das Umgebungswasser entleert; manche Frösche aber spritzen den Harn, ehe man sie über das Becherglas zu halten in der Lage ist, bei der Herausnahme aus dem Standglase aus, wodurch dann gleichfalls eine Vermengung des Harnes mit dem Umgebungswasser stattfindet. Anderseits kommen aber auch Frösche vor, die dem Auspressen des Harnes großen Widerstand entgegensetzen, sodaß gar kein oder nur wenig Harn gewonnen werden kann, während die Eröffnung der Bauchhöhle eine mehr weniger gefüllte Blase ergibt. Solche Tiere sind mir nur ausnahmsweise begegnet, sie sind für die vorliegenden Versuche unbrauchbar. Am leichtesten gelingt die Harngewinnung in der erwähnten Weise bei den auf Schnee oder Eis gehaltenen Fröschen, was zum Teil auf die große Muskelruhe dieser Tiere zurückzuführen sein dürfte, wodurch das spontane Ausspritzen des Harns bei Muskelbewegungen der Tiere ganz ausgeschlossen ist, zum Teil auf die hochgradige Muskelträgheit durch die Kälte, sodaß dem Auspressen der Blase kein oder nur ein leicht überwindbarer Widerstand (Aufblasen der Lunge) seitens der Tiere entgegengesetzt wird.

Da es mir nun bei den folgenden Beobachtungen nur darauf ankam, festzustellen, ob bei den Fröschen unter den gewählten Versuchsbedingungen eine Zuckerausscheidung zustande kam oder nicht, ohne gleichzeitige Berücksichtigung der genaueren quantitativen Verhältnisse, so wurde entweder der gewonnene reine Froschharn den diesbezüglichen Reaktionen unterworfen, oder es wurde, wenn kein oder zu wenig Harn zu gewinnen war, das Umgebungswasser (10—25 ccm), in welchem der Frosch 24 Stunden in seinem Standglase gesessen hatte, zunächst auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 2—5 ccm Wasser aufgenommen, die dann auf ihren Zucker- und Eiweißgehalt geprüft wurden. Letzteres geht hierbei nur in sehr geringen Mengen in Lösung, der Traubenzucker kann, wie gesonderte Versuche ergaben, aus eiweißfreien oder -armen Flüssigkeiten dabei nahezu quantitativ wiedergewonnen werden. Das Umgebungswasser der Frösche wurde täglich gewechselt, die Standgläser gründlich ausgespült und die Frösche selbst unter der Wasserleitung einer gründlichen Abspülung unterzogen.

Bei der geschilderten Art der Harngewinnung muß berücksichtigt werden, daß eine Beimengung von schleimhaltigem Darminhalt und Hautsekret nicht ausgeschlossen werden kann, wenn sie auch tatsächlich kaum in Betracht kommt. Da nun Mucine und Mucoide bekanntlich kohlehydrathaltig sind [1]), so wird diesem Verhältnisse immerhin Rechnung zu tragen sein.

Demgenüber ist aber zu betonen, daß es sich in den folgenden Versuchen zumeist um nicht gefütterte Tiere mit leerem Darmkanal handelt, bei welchen eine Beimengung gröberer Schleimflocken zum Harn oder zum Umgebungswasser kaum je in Betracht kommt. Bezüglich des Hautsekretes ist zu bedenken, daß bei den ruhig im Glase hockenden Tieren, namentlich bei den Kältetieren, die Absonderung gewiß nur eine minimale ist, wozu noch hinzukommt, daß bei den auf Schnee oder Eis gehaltenen Tieren die Beweglichkeit derselben eine minimale ist, die allerdings an und für sich die Sekretion des Hautsekrets bedeutend zu steigern imstande ist. Bei Normalfröschen, die bei Zimmertemperatur zumeist sehr lebhaft beweglich sind, kann sich dieser Umstand störend geltend machen. Werden solche Tiere heftig im Glase herumgetrieben, so produzieren sie reichlich ein schleimiges Hautsekret. Im Umgebungswasser kann dann Mucin, eventuell Nucleoalbuminn nachgewiesen werden, aber auch dann fällt im eingedampften Umgebungswasser die Zuckerreaktion (Worm-Müller, Phenylhydrazin) negativ aus. Ich glaube mithin, daß die schon von Kühne [2]) geübte Methode der Harngewinnung bei Fröschen durch Auspressen der Blase den anderen seither angegegebenen Verfahren jedenfalls weit vorzuziehen ist.

Der Harn ist bei im temperierten Zimmer gehaltenen Normalfröschen eine klare und absolut farblose Flüssigkeit von neutraler Reaktion, ich fand ihn stets eiweiß- und zuckerfrei, zumeist auch mucinfrei. Die tägliche Menge glaube ich aus einigen Beobachtungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, auf ca. 4—6 ccm abschätzen zu können, womit aber selbstverständlich kein fixer Wert festgelegt sein soll.

Die Prüfung des Froschharns auf Eiweiß, event. seine Enteiweißung, erfolgte nach der auch von Pflüger [3]) angegebenen Essigsäuremethode, wobei zu berücksichtigen ist, daß ein Teil des durch Essigsäure flockig ausgefallenen Eiweißniederschlages bei einem Überschusse an Säure wieder in den wolkigen Zustand übergeführt wird, der die Filter passiert. Der Säurezusatz muß daher genau geregelt werden, wenn man klare und eiweißfreie Filtrate erhalten will. Für die Enteiweißung des Umgebungswassers (bei beigemengtem eiweißhaltigem Harn) im eingedampften Rückstande sind die gleichen Verhältnisse zu berücksichtigen.

1) F. Müller, Ztschr. f. Biolog. Bd. 42. S. 468. 1901 und Seemann, Jnaug.-Diss. Marburg 1898.

2) F. W. Kühne, Über künstlichen Diabetes bei Fröschen. Inaug.-Diss. Göttingen 1856.

3) Pflügers Archiv Bd. 118. S. 292.

Die Untersuchung des Harns auf Zucker geschah hauptsächlich nach der von Pflüger[1]) empfohlenen Probe von Worm-Müller. Zur Sicherung des Nachweises von Traubenzucker im Harn wurde in vielen Fällen, wenn genügende Quantitäten vorhanden waren, das Verhalten des Harnes in einem großen Lippichschen Halbschattenapparat (von C. Reichert in Wien) geprüft, außerdem wurde auch häufig die Gärungsprobe vorgenommen, und die Abwesenheit der Rechtsdrehung im vergorenen Harn festgestellt; endlich wurde oft noch die Phenylhydrazinprobe durchgeführt.

Zur Bewertung der im Harn ausgeschiedenen Zuckermenge bediente ich mich der von Pflüger[2]) angegebenen Skala, welche auf der Abschätzung der im Harn ausgeschiedenen Kupferoxydulmenge basiert.

Es bedeutet also ein Kreuz (+) eine schwache Zuckerreaktion im Harn, bei welcher der Farbenumschlag in der Worm-Müllerschen Probe nur langsam (5—15 Minuten), die Absetzung einer geringen Oxydulmenge, welche den Boden des Reagensglases nicht vollständig ausfüllt, jedoch erst nach mehreren (oft erst nach 24) Stunden erfolgt. Zwei Kreuze (++) weisen auf eine stärkere Reaktion hin, wobei es immerhin noch einige (1—5) Minuten dauert, bis der Farbenumschlag durch das Oxydul erfolgt, und das nach mehreren (bis zu 24) Stunden abgesetzte Oxydul den ganzen Boden des Reagensglases einnimmt. Als starke Reaktion mit 3 Kreuzen (+++) sind dann noch jene Fälle bezeichnet, bei welchen der Farbenumschlag sofort erfolgt, und die Absetzung einer den ganzen Boden des Reagensglases (und noch mehr) einnehmenden Oxydulschichte nach 1—5 Minuten vollendet, die darüber stehende Flüssigkeit aber noch immer deutlich blau gefärbt ist.

Außerdem wurde bei genügender Harnmenge die Feststellung der im Harn enthaltenen Zuckermenge auch auf optischem Wege durchgeführt, die zumeist im 50 mm, gelegentlich auch im 100 mm event. 94,3 mm Rohre erfolgte. Gewiß sind die auf diese Weise erhaltenen Werte kein genauer Maßstab der ausgeschiedenen Zuckermenge, aber als Vergleichs- und Annäherungswerte sind sie immerhin brauchbar. Auch in jenen Fällen, wo nur Umgebungswasser oder Harn- und Umgebungswasser zur Prüfung verwendet werden mußte, konnte auf Grund der Annahme, daß ungefähr 4—6 ccm Harn in 24 Stunden entleert werden, ein Annäherungswert der ausgeschiedenen Zuckermenge ermittelt werden. Doch beziehen sich die in den folgenden Tabellen angesetzten Zahlenwerte zumeist auf den reinen, enteiweißten Harn. Durch besondere Versuche wurde festgestellt, daß der Rückstand größerer Mengen unseres vorzüglichen Leitungswassers sowie des verwendeten destillierten Wassers keinerlei reduzierende Substanzen bei Anstellung der Worm-Müllerschen Probe enthielt.

Ebenso wie Ivar Bang[3]) und seine Mitarbeiter habe ich versucht, durch Vergleichung der polarimetrisch gewonnenen Zahlen-

1) Pflügers Archiv, Bd. 118 S. 292.
2) Pflügers Archiv etc. Bd. 118. S. 305.
3) Ivar Bang, Malte Ljungdahl und Werner Bohm, Hofmeister's Beiträge etc. Bd. 10. 1907. S. 8.

werte mit der durch Kreuze (vgl. oben) gegebenen Bewertung der Zuckerausscheidung im Harn einen annähernden zahlenmäßigen Maßstab für die durch die beigesetzten Kreuze ausgedrückte Stärke der Zuckerausscheidung zu gewinnen und kann hierüber für die beigefügten Tabellen folgendes angeben:

Ein Kreuz (+) entspricht im Mittel 0,0618 Proz. Zucker (6 Bestimmungen, Minimum: 0,038, Maximum: 0,09 Proz.)

Zwei Kreuze (++) entsprechen im Mittel 0,0804 Proz. Zucker (6 Bestimmungen, Minimum: 0,0437, Maximum: 0,0955 Proz.)

Drei Kreuze (+++) entsprechen im Mittel 0,2059 Proz. Zucker (7 Bestimmungen, Minimum: 0,09 Maximum 0,494 Proz.)

Für die quantitative Bestimmung des Blutzuckergehalts beim Frosch bediente ich mich der Methode von Ivar Bang [1]).

Das Blut wurde dem ätherisierten Tiere mittels Pipette direkt aus dem Herzen entnommen [2]), sofort in Alkohol übertragen und nach dem angegebenen Verfahren untersucht. Der nach dreimaligem Zentrifugieren vereinigte Alkohol wurde bis zur Trockene verflüchtigt, der Rückstand in 15 ccm Wasser aufgenommen, mit Kaolin enteiweißt und 10 ccm des eiweißfreien Filtrates zur Zuckerbestimmung mittels Hydroxylaminlösung nach Ivar Bang [3]) verwendet.

Zur Prüfung der Zuverlässigkeit dieser quantitativen Zuckerbestimmung wurden drei genau eingestellte Traubenzuckerlösungen von 0.5, 0.2 und 0,1 Proz. [4]) der Titration mit der Bangschen Hydroxylaminlösung unterzogen, wobei sich folgendes ergab:

In der 0.5 proz. Lösung wurden statt 50 mg Zucker bestimmt 58.6 mg
" " 0.2 " " " " 20 " " " 21.8 "
" " 0,1 " " " " 10 " " " 13,4 "

Gewiß differieren diese Bestimmungen in ziemlich weiten Grenzen untereinander und sie weichen auch von den Kontrollbestimmungen Bangs merklich ab. Immerhin glaube ich, da es mir weniger auf die genaue Feststellung der absoluten Zuckerwerte ankam, was schon wegen der geringen bei den einzelnen Fröschen erzielten Blutmenge ausgeschlossen war, als vielmehr um Vergleichswerte zwischen den

---

1) Biochemische Zeitschr. Bd. 7. 1908. S. 327.

2) Es gelingt nur selten, die benötigte Blutmenge aus dem Herzen gleich beim ersten Einstich der Pipette zu gewinnen, meistens muß der Eingriff mehrere Male wiederholt werden. Man kann mit Bezug auf die Angaben Pavy's (Physiol. der Kohlehydrate etc. Leipzig u. Wien 1895, S. 156f.) daran denken, daß die gefundenen hohen Blutzuckerwerte für den Frosch vielleicht teilweise auch auf diesen Umstand zurückzuführen sind.

3) Biochem. Ztschr. Bd. 2. 1907. S. 271 und: Methode der Zuckerbestimmung. Berlin, J. Springer 1908.

4) Die Lösungen verdanke ich der Freundlichkeit von Prof. Malfatti.

normalen und den Kältetieren, diese Methode wegen ihrer großen Einfachheit und Bequemlichkeit der Ausführung bei einem brauchbaren Grade der Genauigkeit für den beabsichtigten Zweck verwenden zu können [1]).

Mit Bezug auf die geringe Blutmenge, die entzogen werden kann (Maximum 3—4 ccm bei den größten Tieren), ist zu bemerken, daß nach Kontrolluntersuchungen die gefundenen Zuckerwerte um so größer ausfallen, je kleiner die verwendete Blutmenge ist. Im allgemeinen sollten die Bestimmungen nur bei Blutmengen über 1,5 ccm Berücksichtigung finden, die mit geringeren Mengen durchgeführten Analysen habe ich nur ausnahmsweise in die folgenden Tabellen aufgenommen (Nr. 6, 83, 86, 90, 103, 106, 146), Bestimmungen mit Blutmengen unter 1,00 ccm müssen unbedingt ausgeschaltet werden. Immerhin liegt der Gedanke nahe, daß der relativ hohe Zuckerwert, der bei den Fröschen festgestellt wurde, teilweise doch mit der geringen zur Verfügung stehenden Blutmenge in Zusammenhang gebracht werden muß. Diese Werte können daher, wie nochmals betont sei, nur als Vergleichswerte Verwendung finden.

Die Bestimmung des Glykogengehaltes in Leber und Muskeln der verwendeten Frösche erfolgte nach der von Pflüger [2]) ausgearbeiteten Methode, wobei nach dem Vorgange von Bang, Ljungdahl und Bohm [3]) die Abscheidung und Reinigung des ausgefällten Glykogens in der Zentrifuge erfolgte. Die quantitative Bestimmung des Glykogens geschah auf optischem Wege nach Überführung desselben in Zucker [4]). Ich habe mich auf die Untersuchung der beiden wichtigsten Glykogendepots (Leber, Muskeln) beschränkt, die Bestimmung wurde für jedes Tier gesondert vorgenommen, wobei die ganze Leber und von den Muskeln stets je 20 g (hintere Extremitäten) verwendet wurden. Gerade dieser Umstand muß für die folgenden Bestimmungen berücksichtigt werden, und die erhaltenen Resultate können nicht unmittelbar mit jenen Angaben verglichen werden, bei welchen eine größere Menge der betreffenden Organe mehrerer Frösche gleichzeitig untersucht und der Glykogengehalt für das einzelne Tier und Organ nachträglich durch Rechnung festgestellt wurde.

Für die folgenden Beobachtungen mußte aber das Hauptgewicht auf die Veränderung des Kohlehydratbestandes in jedem einzelnen

---

1) H. Jessen-Hansen, Einige Bestimmungen über die Bangsche Methode der Zuckerbestimmung. Biochem. Ztschr. Bd. 10. 1908. S. 249.

2) Das Glykogen und seine Beziehungen etc. l. c. p. 67f.

3) Hofmeisters Beiträge etc. Bd. 9. 1907. p. 413.

4) vgl. bei Pflüger l. c. p. 106 und 135.

dem Versuche unterworfenen Tiere gelegt werden, weshalb jedes derselben gesondert untersucht werden mußte, wobei es sich aber im wesentlichen auch hier wieder um die Gewinnung von Vergleichswerten zwischen Normal- und Kältetier handelte.

Beobachtungen an Normalfröschen.

Die erhaltenen Resultate von 10 Normalfröschen sind in der Tabelle I zusammengestellt. Auffallend sind hier vor allem die im Vergleiche zum Warmblüter[1]) hohen Werte des Blutzuckergehaltes, bezüglich dessen Beurteilung, abgesehen von dem bereits betonten Umstande, folgendes zu bemerken ist.

Die Frösche 3—7 wurden in den Monaten Januar, Februar und März 1908 untersucht, die Tiere waren im Oktober 1907 frisch eingefangen worden und überwinterten im Froschbassin des Institutes ohne Fütterung; sie kamen aus diesem direkt zur Untersuchung und besaßen einen gut entwickelten Fettkörper. Der Blutzuckergehalt dieser Frösche schwankt zwischen 0,409 bis 0,679 Proz., im Mittel 0,542 Proz.

Die Frösche 8, 9, 10 sind in der ersten Hälfte des Monats April 1908 untersucht; 8 und 9 sind frisch eingefangene Tiere, die am 3. April im Institute eintrafen, und die zweifellos bei der damals bereits eingetretenen wärmeren Witterung Nahrung zu sich genommen hatten, was durch die Beschaffenheit des Darminhaltes erwiesen wurde. Der Fettkörper dieser beiden Tiere war sehr mächtig entwickelt, der Blutzuckergehalt betrug 0,84 und 0,777, im Mittel 0,809 Proz.

Man konnte nun daran denken, daß dieses Anwachsen des Blutzuckergehaltes mit den besseren Ernährungsbedingungen der frisch im Frühling eingefangenen Tiere in Zusammenhang zu bringen sei, zumal der Frosch Nr. 10, welcher der älteren Serie der im Institute überwinterten Tiere angehörte, einen weit geringeren Blutzuckergehalt darbietet (0,42 Proz.).

Ich möchte aber zunächst dieser Steigerung des Blutzuckergehaltes bei den beiden Frühlingsfröschen 8 und 9 eine besondere Bedeutung nicht beimessen, solange dieser Befund nicht in einer größeren Anzahl von Beobachtungen eine Bestätigung erfahren hat. Immerhin erscheint es beachtenswert, daß der Blutzuckergehalt der in den Monaten Mai bis Juli 1908 untersuchten 10 Normalfrösche (115, 122, 126, 128, 132, 140, 144, 147, 159, 163, Tabelle VI) gleichfalls höhere Werte aufweist (Maximum 0,76, Minimum 0,512, Mittel 0,638 Proz.). Auf diese letzteren Verhältnisse wird später im Zusammenhang näher eingegangen werden.

---

1) Vgl. v. Noorden, Handb. der Pathol. des Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin. 1907. II. Bd. p. 6 f.

Tabelle I.

Normalfrösche [1]) im Winter und Frühling.

Datum u. Prot. Nr.	Provenienz, Geschlecht u. Gewicht	Blutmenge in g	Blutzucker in		Lebergew. in g u. Proz. des Körpergewichts		Glykogengehalt [2]) der Leber in g u. in Proz.		Muskelgew. in g	Glykogengehalt [2]) der Muskeln in g u. in Proz.		Anmerkung
			mg	Proz.	g	Proz.	g	%		g	%	
11.12.07 Nr. 1	Ungarn ♂ 112 g	—	—	—	4,9	4,4	0,6033	12,7	20	0,3762	1,88	Fettkörper gut entwick. Überwintert im Institute
3.1.08 Nr. 2	Ungarn ♀ 115 g	—	—	—	5,65	4,0	0,8393	14,8	20	0,335	1,70	Wie vorausgehend
29.1.08 Nr. 3	Ungarn ♀ 120 g	1,85	8,9	0,491	4,15	3,5	0,4876	11,8	20	0,3067	1,44	Wie vorausgehend
20.2.08 Nr. 4	Wien ♀ 128 g	1,7	9,3	0,547	4,20	3,3	0,4268	10,[illegible]	20	0,2273	1,14	Wie vorausgehend
12.3 08 Nr. 5	Ungarn ♂ 145 g	2,31	13,5	0,584	3,93	2,72	0,3173	8,06	20	0,2565	1,28	Wie vorausgehend
17.3.08 Nr, 6	Wien ♂ 120 g	1,28	8,7	0,679	4,06	3,4	0,4503	11,4	20	0,2950	1.48	Wie vorausgehend
23.3.08 Nr. 7	Ungarn ♂ 112 g	1,64	6,7	0,409	4,4	3,9	0,3629	8,03	20	0,2793	1,40	Wie vorausgehend
4.4.08 Nr. 8	Ungarn ♀ 125 g	1,6	13,45	0,84	3,67	2,9	0,3287	8.97	20	0,3517	1,76	Frischgefangen. Tier, Fettkörper sehr mächtig
10.4.08 Nr. 9	Ungarn ♂ 125 g	1,52	11,8	0,777	6,52	5,3	0,4484	6,9	20	0,2048	1,03	Wie vorausgehend
13.4.08 Nr. 10	Ungarn ♀ 105 g	1,52	6,35	0,42	2,93	2,8	0,1957	6,68	20	0,323	1,62	Im Institut überwintert, Fettkörper atrophisch

Es dürfte deshalb zunächst der Hinweis darauf genügen, daß bei Normalfröschen auch im Blute eine gewisse von der Jahreszeit abhängige Änderung des Kohlehydratbestandes vorzukommen scheint, die sich als eine Steigerung des Blutzuckergehaltes mit dem Eintritt der wärmeren Jahreszeit kundgibt. Diese Steigerung macht sich sowohl bei den im Monat April frisch eingefangenen Frühlingsfröschen (Nr. 8, 9) und Sommerfröschen (Tabelle VI), als auch bei den im Institute überwinterten Fröschen (Nr. 103, 104, 106, 107, Tabelle II) im gleichen Monate April geltend. Diese letzteren können allerdings nicht direkt mit den Normalfröschen der Tabelle I verglichen werden, da sie einer mehrtägigen Kältewirkung (aber

1) Alle Frösche wurden vor der Blutentnahme mit Äther narkotisiert.

2) Glykogen als Zucker bestimmt.

ohne Glykosurie) ausgesetzt worden waren. Ein entscheidendes Urteil kann also auch hier noch nicht abgegeben werden. Doch wird mit Rücksicht auf die bekannten Untersuchungen von Pflüger und von Athanasiu über den Wechsel des Glykogenbestandes der Leber und des Gesamtorganimus bei Fröschen aus verschiedenen Jahreszeiten der obige Hinweis über den Wechsel des Blutzuckergehaltes bei Fröschen aus verschiedenen Jahreszeiten immerhin weiter zu verfolgen sein.

Bei der Beurteilung des Blutzuckergehalts von Normalfröschen habe ich mit Rücksicht auf den bei den verschiedenen Tieren zum Ausdruck kommenden Wechsel in der Höhe dieses Wertes [1]) von der Aufstellung eines allgemein gültigen Mittelwertes für die Größe der Glykämie Abstand genommen. Die Vergleichung mit dem Blutzuckergehalte bei den Kältefröschen wird daher hauptsächlich durch Nebeneinanderstellung der Kältefrösche und der Normalfrösche der gleichen Jahreszeit und des gleichen Monates vorzunehmen sein.

Was nun den Glykogengehalt der Leber und Muskeln bei den Normalfröschen anbelangt, so stehen die gefundenen Zahlenwerte (Tabelle I, V, VI) in annähernder Übereinstimmung mit den Befunden von Pflüger [2]) und Athanasiu [3]); die sehr hohen von Mangold [4]) angeführten Glykogenwerte seiner Greifswalder Frösche kamen bei meinen Tieren nicht vor, doch boten die Lebern einiger in den Monaten Dezember bis April untersuchter ungarischer und wiener Esculenten hohe Glykogenwerte zwischen 10,2—14,8 Proz. (Tabelle I, Nr. 1, 2, 3, 4, 6).

Sehr deutlich tritt die von Pflüger und Athanasiu näher studierte Abnahme des Glykogengehaltes der Frösche mit dem Eintritte der wärmeren Frühlingswitterung bei den von mir untersuchten Esculenten, u. z. sowohl bei den im Institute überwinterten und nicht gefütterten als auch bei den vom Monat April angefangen frisch eingefangenen Tieren hervor, die bereits Nahrung zu sich genommen hatten. Diese Abnahme dürfte daher von der Ernährung

---

1) Bei den später untersuchten Frühlings- und Sommerfröschen (Tab. VI, VII) sind die Schwankungen dieses Wertes nicht so hochgradig. Ich möchte es noch unentschieden lassen, ob diese Differenz tatsächlich im Tiere selbst begründet ist.

2) Pflügers Archiv etc. Bd. 71. 1898. S. 319f. Das Glykogen etc. l. c. S. 179f. und Pflügers Archiv etc. Bd. 120. 1907. S. 253f.

3) Pflügers Archiv etc. Bd. 74. 1899. S. 561.

4) Ebendas. Bd. 121. 1908. S. 309f.

der Tiere aus zugeführten Nährstoffen ebenso unabhängig sein, wie dies von Pflüger[1]) bezüglich der im September stattfindenden Steigerung des Glykogenvorrates der Frösche nachgewiesen wurde.

So zeigen bereits die im Institute überwinterten Frösche Nr. 5 u. 7 (Tab. I), die im März untersucht wurden, einen Gehalt an Leberglykogen von 8,03 und 8,06 Proz., der anfangs April frisch eingefangene Frosch Nr. 8 einen Gehalt von 8,97 Proz., die beiden Frösche 9 und 10, von denen der erstere frisch eingefangen, der letztere im Institute überwintert war, nur mehr einen Gehalt an Leberglykogen von 6,68 und 6,9 Proz. (10. und 13. April 1908), jedenfalls also eine ganz merkliche Abnahme gegenüber den im Januar, Februar und einem im März (Nr. 6, 17. 3. 08) untersuchten Fröschen. Diese Abnahme steigert sich bei einigen der Sommerfrösche (Tab. VI, Nr. 122, 144, 147) noch mehr.

Die Werte des Muskelglykogens der untersuchten Frösche bewegen sich zwischen 0,64 und 1,88 Proz., stehen also etwas höher als der von Athanasiu angegebene Mittelwert von 1 Proz. einer Anzahl im März untersuchter Frösche. (Rana fusca). Auch hier zeigt sich analog wie bei der Leber, daß die Sommerfrösche (Tab. VI) niedrigere Werte an Muskelglykogen gegenüber den Winter- und Frühlingsfröschen (Tab. I) darbieten. Innerhalb dieser Grenzen kommen aber immerhin nicht unbedeutende individuelle Schwankungen vor, auf die aber des nähern nicht eingegangen werden soll.

Beobachtungen an Kältefröschen.

Art der Kältewirkung. Jeder einzelne Frosch befand sich in seinem Standglase, dessen Boden mit etwa 10—25 ccm täglich gewechselten Wassers bedeckt war. Das ganze Standgefäß wurde in einem größeren ganz mit Schnee und Eis gefüllten Behälter eingegraben, ohne daß das Schmelzwasser mit dem Frosche selbst in Berührung kommen konnte. Im Bedarfsfalle wurde der Schnee oder das Eis ein- bis zweimal innerhalb 24 Stunden gewechselt. Die Temperatur der Kühlkammer, in welcher der Schnee-(Eis-)behälter stand, schwankte in den Monaten Januar bis April zwischen — 2° und + 5° C, später zwischen 5—10° C.

Sollte der Frosch einer intensiveren Kältewirkung ausgesetzt werden, so wurde das betreffende Standgefäß mit dem Frosche in eine Schnee- oder Eis-Kochsalzmischung eingebettet und in derselben 45 bis 90 Minuten belassen, bis das Tier nahezu völlig starr war und auf künstliche Reize nur noch kaum merkliche Bewegungen ausführte. Dann wurde das Tier bei Zimmertemperatur oder in direktem Sonnenlichte stehen gelassen, bis es wieder gut beweglich war, worauf es sofort auf Schnee oder Eis in die Kühlkammer gesetzt wurde. Die Frösche vertragen im allgemeinen diese Eingriffe ganz gut, nur selten kommt es

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 120. 1907. S. 257f.

vor, daß die kältestarren Tiere sich bei Zimmertemperatur nicht wieder erholen. (Tab III. Prot. Nr. 88.) In den beigefügten Tabellen sind die eben geschilderten Eingriffe als „eingefroren“ oder „einmal eingefroren“ bezeichnet.

Die Beweglichkeit der Kältefrösche, u. z. auch der nur auf Schnee oder Eis gehaltenen, nicht eingefrorenen Tiere ist hochgradig herabgesetzt, weshalb man aus den bereits angeführten Gründen bei ihnen sehr leicht und meist auch ganz regelmäßig den Harn durch Ausdrücken der Blase gewinnen kann. Den von Pflüger[1]) bei seinen im Urinale und auf Eis liegenden pankreaslosen Fröschen erwähnten Zustand „tiefer Betäubung“ habe ich bei meinen Kältefröschen (ohne Urinale) nur dann gesehen, wenn die Tiere das „Einfrieren“ nicht vertrugen und sich aus dem Zustand der Kältestarre nicht mehr erholten.

Die Untersuchungen sind an großen aus Ungarn (Tab. II und VII) und aus Wien (Tab. III) bezogenen Wasserfröschen (R. esculenta) in den Monaten Dezember 1907 bis Mitte Juli 1908 angestellt. Das ganze Material ist in den beigefügten Tabellen geordnet zusammengestellt worden. Die im Herbste 1907 in größerer Anzahl bezogenen Tiere überwinterten im Froschbehälter des Institutes ohne gefüttert zu werden. Im Frühling und Sommer wurden meist nur wenige gleichzeitig in verschiedenen Zwischenräumen bezogen und gesondert verarbeitet. Die an den ungarischen und wiener Kältefröschen aus den Winter- und Frühlingsmonaten, sowie die an den ungarischen Kältefröschen aus den Sommermonaten gewonnenen Erfahrungen, sollen im folgenden gesondert besprochen werden.

Die Kältewirkung an Winterfröschen.

Im ganzen wurden 19 ungarische Frösche der Kältewirkung ausgesetzt und in die Tabelle II aufgenommen; drei Tiere, welche die Kältewirkung nicht vertrugen und am 1. bis 2. Tage eingingen, wurden eliminiert.

Es wird sich empfehlen die in den Monaten Januar und Februar untersuchten Tiere (Prot. Nr. 73a, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87) gesondert von den in den Monaten März und April untersuchten Tieren (Nr. 96, 97, 99, 103, 104, 106, 107, 109) in Betracht zu ziehen, da nur die ersteren die Erscheinung der Glykosurie zeigen, die letztere aber bis auf einen Fall (Nr. 99) nicht. Auch muß aus der erstgenannten Reihe der Frosch Nr. 82 ausgeschieden werden, da es sich bei diesem nur um eine einmalige kurz dauernde intensive Kältewirkung (einmaliges Einfrieren), nicht aber, wie bei den andern Tieren, um einen dauernden Aufenthalt in der Kälte gehandelt hat.

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 118. 1907. S. 308.

Es bleiben also von den 11 Fröschen der ersten Serie 10 übrig, welche einer dauernden Kältewirkung ausgesetzt waren, vier davon wurden in der geschilderten Weise einmal kurz eingefroren (Nr. 73 a, 80, 81, 83) und dann dauernd auf Schnee gehalten, während die sechs andern (Nr. 76, 78, 79, 85, 86, 87) ohne Einfrieren dauernd auf Schnee verblieben.

Von diesen 10 Fröschen zeigen 9, also 90 Proz., die Erscheinung der Glykosurie, welche einen bis 28 Tage ununterbrochen anhält. (Nr. 81.) In manchen Fällen (Nr. 78, 80, 83, 86) wechseln Serien von Tagen mit zuckerhaltigem Harn mit dazwischen liegenden zuckerfreien Tagen ab. Insofern aber an solchen Tagen, wie das öfter vorkommt, kein Harn gewonnen werden konnte, sondern nur das Umgebungswasser allein untersucht werden mußte, läßt es sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, ob tatsächlich die Zuckerausscheidung unterbrochen war, oder ob nur eine vorübergehende Harnretention stattgefunden hatte.

Die Stärke der Glykosurie schwankt zwischen + bis +++, was nach den früheren Ausführungen zahlenmäßigen Werten zwischen 0,0618 und 0,2059 Proz. annäherungsweise entspricht. Die Glykosurie ist daher gewiß nicht hochgradig, aber sie kann von langer Dauer sein und darf deshalb gewiß nicht vernachlässigt werden; sie kann übrigens in manchen Fällen der Glykosurie im Pankreasdiabetes des Frosches an Stärke gleichwertig sein.

So hat beispielsweise der Frosch Nr. 81, bei dem die Glykosurie ununterbrochen 28 Tage anhielt, innerhalb dieser Zeit etwa 0,1319 g Zucker ausgeschieden, wenn die tägliche Harnmenge mit 5 ccm angesetzt wird. Der Gehalt der Leber an Glykogen (als Zucker berechnet) bei den untersuchten acht Normalfröschen (Tabelle I Nr. 3—10), die zum Vergleiche herangezogen werden können, stellt sich im Mittel auf 0,3772 g, so daß in dem angegebenen Falle von Kälteglykosurie eine Zuckermenge zur Ausscheidung kam, welche (unter gewissen Voraussetzungen) etwa der Hälfte der in der Leber eines Normalfrosches enthaltenen Kohlehydratmenge entsprach, wobei allerdings der Kohlehydratbestand des übrigen Körpers unberücksichtigt bleibt.

Die Glykosurie setzte in der Regel 1—3 Tage, nachdem die Tiere auf Schnee gesetzt worden waren, ein u. z. meistens mit geringer Stärke (+), die weiterhin anwachsen kann (+++), was aber öfter auch fehlt; auch kommen gelegentlich Tiere vor, welche gleich im Anfang eine stärkere Glykosurie zeigen.

Unter den gewählten Versuchsbedingungen hielt die Glykosurie in den meisten Fällen mehrere Tage bis Wochen, sei es ununterbrochen oder durch zuckerfreie Tage unterbrochen an. Nur in zwei

Tabelle II. Ungarische Kältefrösche[1]

Protokoll-Nr.	Provenienz, Geschlecht, Froschgewicht	Zeitdauer der Beobachtung	Art der Kälteeinwirkung	Eintritt und Stärke der Glykosurie	Dauer und Stärke der Glykosurie	Albuminurie	Schwinden der Glykosurie vor dem Tode
73a	Ungarn ♀ 130 g	24. 1. bis 17. 2. 08	24. 1. kurz eingefroren, dann dauernd auf Schnee	26. 1. 08 ++	20 Tage + bis +++	25. 1. zuerst, dann täglich nachgewiesen	2 Tage
76	Ungarn ♀ 120 g	30. 1. bis 10. 2. 08	Dauernd auf Schnee	2. 2. 08 +	1 Tag +	1. 2. zuerst, dann öfter nachgewiesen	7 Tage
78	Ungarn ♂ 115 g	1. 2. bis 29. 2. 08	Dauernd auf Schnee (vgl. Anmerkung)	3. 2. 08 +	8 Tage + bis ++, dazwischen zuckerfreie Tage	3. 2. zuerst, dann öfter nachgewiesen	--
79	Ungarn ♀ 120 g	3. 2. bis 12. 2. 08	Dauernd auf Schnee	4. 2. 08 +	5 Tage + bis ++	5. 2. zuerst, dann öfter	5 Tage
80	Ungarn ♀ 125 g	4. 2. bis 17. 2. 08	4. 2. einmal eingefroren, dann dauernd auf Schnee	6. 2. 08 +	6 Tage + bis ++, dazwischen zuckerfreie Tage	—	4 Tage
81	Ungarn ♀ 120 g	5. 2. bis 4. 3. 08	5. 2. eingefroren (einmal), dann dauernd auf Schnee	6. 2. 08 +	28 Tage + bis +++ ununterbrochen	6. 2. zuerst, dann nahezu täglich	0 Tage
82	Ungarn ♀ 215 g	6. 2. bis 6. 3. 08	6. 2. einmal eingefroren, dann dauernd i. Zimmer	0	0	7. 2. zuerst, dann nahezu täglich	—
83	Ungarn ♀ 148 g	6. 2. bis 11. 3. 08	6. 2. einmal eingefroren, dann auf Schnee bis 14. 2., dann 3 Tage bei Zimmertemperat., dann dauernd auf Schnee	8. 2. 08 ++	7 Tage Glykosurie, dann 3 zuckerfreie Tage, dann 19 Tage Glykos., dazwisch. einzelne zuckerfreie Tage	10. 2. zuerst, dann öfter nachgewiesen	0 Tage
85	Ungarn ♀ 110 g	11. 2. bis 7. 3. 08	Auf Schnee bis 19. 2. 08	12. 2. 08 +	2 Tage Glykosurie +, dann 6 Tage zuckerfrei	12. 2. zuerst, dann öfter nachgewiesen	—
86	Ungarn ♀ 120 g	12. 2. bis 12. 3. 08	Dauernd auf Schnee	13. 2. 08 ++	19 Tge. Glykosurie + bis +++	13. 2. zuerst, dann öfter	10 Tage

1) Alle Frösche wurden vor der Blutgewinnung eventuell vor der Tötung mit Äther

2) Glykogen als Zucker bestimmt.

im Winter und Frühling.

Todesart, Gewicht am Todestag	Blutmenge in g	Blutzucker in		Lebergewicht in		Glykogengehalt[2]) der Leber in		g Muskelgew.	Glykogengehalt[2]) d. Muskeln in		Anmerkung
		mg	%	g	% des Körpergew.	g	%		g	%	
17. 2. 08 Äthernarkose, Entblutung	—	—	—	6,6	5,1	0,5415	8,3	20	0,3116	1,56	Leber gelbbraun, Fettkörper gut erhalten.
7. 2. 08 Äthernarkose, Entblutung	—	—	—	4,95	4,2	0,361	7,3	20	0,2052	1,03	Leber gelbrot marmoriert, Fettkörper gut erhalten.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14. 2. Glykosurie (+) noch vorhanden, dann 3 Tage bei Zimmertemperatur ohne Glykosurie. Neuerlich auf Schnee 4 Tage ohne Glykosurie. Am 21. 2. wird das Pankreas exstirpiert. Tier lebt bis 29.2., starker Diabetes.
12. 2. 08 Äthernarkose, Entblutung	—	—	—	4,36	3,7	0,399	9,4	20	0,2584	1,29	Leber braunrot, Fettkörper gut erhalten.
17. 2. 08 Äthernarkose, Entblutung	—	—	—	3,45	2,7	0,0418	0,012	20	0,0741	0,37	Leber gelbgrün, Muskeln ödematös, Fettkörper stark atrophisch.
4. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,9	15	0,837	6,19	4,9	0,4617	7,46	20	0,0589	0,3	Leber graubraun, Muskeln ödematös, Fettkörper gut entwickelt.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14. 2. Pankreas total exstirpiert. Tier lebt bis 6. 3., starker Diabetes.
11. 3. 08 135 g Äthernarkose, Entblutung	1,27	14,85	1,17	3,24	2,4	0,1527	4,72	20	0,1957	0,98	Leber gelbbraun, Fettkörper gut entwickelt.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Am 19. 2. Pankreas total exstirpiert, Tier lebt bis 7. 3. 08, starker Diabetes.
12. 3. 08 122 g Äthernarkose, Entblutung	1,02	7,1	0,696	3,98	3,3	0,3439	8,7	20	0,1691	0,85	Leber graugelb, Fettkörper gut erhalten.

ıarkotisiert.

Tabelle II

Protokoll-Nr.	Provenienz, Geschlecht, Froschgewicht	Zeitdauer der Beobachtung	Art der Kälteeinwirkung	Eintritt und Stärke der Glykosurie	Dauer und Stärke der Glykosurie	Albuminurie	Schwinden der Glykosurie vor dem Tode
87	Ungarn ♀ 120 g	14. 2. bis 24. 2. 08	6 Tage bei Zimmertemperatur, dann auf Schnee	0	0	23. u. 24. 2. vorhanden	0
96	Ungarn ♀ 145 g	10. 3. bis 20. 3. 08	Vom 10. bis 16. 3. auf Schnee, dann einmal eingefroren und wieder auf Schnee	0	0	13. 3. zuerst, dann öfter nachgewiesen	0
97	Ungarn ♀ 170 g	11. 3. bis 21. 3. 08	Dauernd auf Schnee	0	0	14. 3. zuerst, dann öfter	0
99	Ungarn ♀ 110 g	23. 3. bis 27. 3. 08	Dauernd auf Eis	26. 3. 08 +	2 Tage +	24. 3. zuerst, dann täglich	0
103	Ungarn ♀ 120 g	30. 3. bis 2. 4. 08	Dauernd auf Eis	0	0	1. u. 2. 4. vorhanden	0
104	Ungarn ♂ 115 g	30. 3. bis 8. 4. 08	Dauernd auf Eis	0	0	31. 4. zuerst, dann öfter	0
106	Ungarn ♀ 110 g	2. 4. bis 9. 4. 08	Dauernd auf Eis	0	0	4. 4. znerst, dann öfter	0
107	Ungarn ♀ 125 g frisch gefangen	3. 4. bis 7. 4. 08	Dauernd auf Eis	0	0	4. 4. zuerst, dann öfter	0
109	Ungarn ♀ 105 g frisch eingefangen	7. 4. bis 11. 4. 08	Dauernd auf Eis 9. 4. einmal durchgefroren	0	0	—	0

Fällen (Nr. 76, 85) war sie von kürzerer Dauer, und schwand nach 1—2 Tagen, trotzdem die Tiere dauernd auf Schnee verblieben. Bei einem Frosche (Nr. 87), der 6 Tage bei Zimmertemperatur zuckerfrei war, trat auch nach 4tägigem Aufenthalt auf Schnee keine Glykosurie ein; ob die Glykogenarmut dieses Tieres damit in Zusammenhang steht, wird noch zu erörtern sein.

Bei dem Frosche 82 aber, bei dem gleichfalls keine Glykosurie

Fortsetzung.

Todesart, Gewicht am Todestag	Blutmenge in g	Blutzucker in		Lebergewicht in		Glykogengehalt[2]) der Leber in		g Muskelgew.	Glykogengehalt[2]) d. Muskeln in		Anmerkung
		mg	%	g	% des Körpergew.	g	%		g	%	
24. 2. 08 120 g Äthernarkose, Entblutung	—	—	—	3,6	3,0	0,0893	2,5	20	0,0847	0,45	Leber graubraun, Fettkörper atrophisch.
20. 3. 08 145 g Äthernarkose, Entblutung	1,56	8,7	0,558	3,77	2,6	0,1349	3,7	20	0,171	0,86	Leber gelbbraun, Fettkörper gut entwickelt.
21. 3. 08 172 g Äthernarkose, Entblutung	3,14	18,4	0,618	5,4	3,2	0,3116	5,8	20	0,3648	1,8	Leber braungelb, Fettkörper gut entwickelt.
27. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,63	10,8	0,663	4,77	4,3	0,7403	15,6	20	0,3088	1,54	Leber gelb, Fettkörper sehr gut entwickelt.
2. 4. 08 118 g Äthernarkose, Entblutung	1,00	6,7	0,670	3,1	2,7	0,19	6,1	20	0,184	0,92	Leber gelbbraun, Fettkörper atrophisch.
8. 4. 08 110 g Äthernarkose, Entblutung	1,8	14,1	0,784	2,72	2,5	0,152	5,6	20	0,176	0,88	Wie vorausgehend.
9. 4. 08 110 g Äthernarkose, Entblutung	1,18	7,35	0,623	2,27	2,1	0,133	5,9	20	0,149	0,75	Wie vorausgehend.
7. 4. 08 124 g Äthernarkose, Entblutung	2,62	18,6	0,710	3,96	3,2	0,38	9,09	20	0,3482	1,74	Leber graubraun, Fettkörper gut entwickelt.
11. 4. 08 110 g Äthernarkose, Entblutung	—	—	—	3,1	2,9	0,038	1,23	20	0,075	0,38	Tier während der ganzen Beobachtung äußerst matt. Leber gelbbraun, Fettkörper nahezu total geschwunden.

zustande kam, liegt nur eine einmalige kurzdauernde Kältewirkung (eingefroren) vor. Da nun bei diesem Tiere nach Pankreasexstirpation und langdauerndem Diabetes noch Restglykogen in Leber und Muskeln vorhanden war, so darf daraus geschlossen werden, daß bei diesem Tiere ein Kohlehydratmangel nicht bestand, daher auch nicht als Ursache der fehlenden Kälteglykosurie angesprochen werden kann. Im Zusammenhalte mit den übrigen Versuchen weist die

angeführte Beobachtung mit Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß zur Erzielung der Kälteglykosurie eine länger dauernde Kältewirkung notwendig ist.

Für die untersuchten ungarischen Frösche ergibt sich aus den diesbezüglichen Beobachtungen wohl zweifellos, daß die intensive Form der Kältewirkung (durchfrieren) zur Erzielung der Glykosurie nicht erforderlich ist, da auch die nur dauernd auf Schnee gehaltenen Frösche Glykosurie bekamen. (Nr. 76, 78, 79, 85, 86, 99); auch die lang dauernde Glykosurie kommt bei diesen Tieren vor. (Nr. 86.)

Die Abhängigkeit der Glykosurie von der Kälte ergibt sich bei Frosch 78, noch deutlicher bei 83. Bei dem erstern verschwindet eine bereits mehrere Tage anhaltende (Kälte-) Glykosurie nach 24stündigem Aufenthalte in Zimmertemperatur. Sie tritt nach neuerlicher Kältewirkung nicht mehr ein, während eine nachfolgende Pankreasexstirpation noch einen langdauernden Diabetes bewirkte. Noch deutlicher tritt das Verschwinden der Kälteglykosurie in Zimmertemperatur und ihr Wiedererscheinen in der Kälte bei Frosch Nr. 83 hervor.

Bei acht ungarischen Fröschen (Nr. 96, 97, 99, 103, 104, 106, 107, 109), die in den Monaten März, April der Kältewirkung ausgesetzt wurden, konnte die Glykosurie nur bei einem Tiere (Nr. 99) konstatiert werden. Es sei besonders betont, daß manche dieser Tiere lange auf Eis verblieben, daß die Versuchsbedingungen durchaus gleichartig mit jenen der ersten Serie waren, und daß alle diese Tiere mit Ausnahme von Nr. 107 und 109, die einer anfangs April frisch eingefangenen und eingetroffenen Sendung entstammten, der gleichen im Herbst 1907 bezogenen Froschsendung angehörten.

Die ungarischen Frösche während der Monate März, April müssen also als ungeeignet zur Hervorrufung eines Kältediabetes bezeichnet werden. Faßt man alle 18 ungarischen Frösche (mit Ausschluß von Nr. 82) zu einer Gruppe zusammen, so zeigt auch dann noch die Majorität (55,6 Proz.) die Erscheinung der Kälteglykosurie. Doch empfiehlt sich eine solche Gruppierung nicht, da die Jahreszeit, wie sich noch ergeben wird, von großem Einflusse auf das Zustandekommen der Glykosurie ist.

Kälteglykosurie bei wiener Winterfröschen. Die Untersuchungen an den aus Wien bezogenen Esculenten begannen erst am 21. Februar und wurden bis zum 28. März 1908 fortgeführt (Tab. III); sie erstrecken sich auf 7 Frösche, die im Herbste 1907

eingefangen worden waren und unter den gleichen Bedingungen wie die ungarischen im Institute überwinterten. Bei zwei Fröschen dieser Reihe (Nr. 88, 100), die allerdings nicht eingefroren worden waren, tritt keine Glykosurie ein, 5 Frösche (71,43 Proz.) bieten dieselbe dar.

Unter diesen 5 Fröschen tritt die Glykosurie nur bei einem (Nr. 92) dauernd auf Schnee gehaltenen Tiere ein und hält 6 Tage mit dazwischen liegenden zuckerfreien Tagen an; zwei Tiere (Nr. 90, 91), die 13 resp. 12 Tage auf Schnee gehalten wurden, bekamen keine Glykosurie. Als sie aber dann nach einmaligem Einfrieren neuerdings auf Schnee gesetzt wurden, trat die Glykosurie bei dem einen Tier (90) am 5. Tage, bei dem andern (91) am 2. Tage auf. Zwei wiener Frösche (93, 95), die von vornherein einmal eingefroren und dann dauernd auf Schnee gehalten wurden, zeigten die Glykosurie schon nach 24- resp. 48stündiger Kältewirkung.

Es erscheint immerhin bemerkenswert, daß die Kälteglykosurie bei den wiener Fröschen noch im Monat März an mehreren Tieren ausgelöst werden konnte, während von den fünf ungarischen in diesem Monate untersuchten Tieren (Nr. 96, 97, 99, 103, 104, Tab. II) nur einer (99) Glykosurie darbot. Allerdings trat bei den wiener Fröschen die Kälteglykosurie erst nach vorausgegangenem Einfrieren auf und sie reagierten um diese Zeit auf die durch Schnee oder Eis allein bedingte Abkühlung ebenso wenig durch Glykosurie wie die ungarischen, die aber um die gleiche Zeit auch nach dem vorausgegangenen Einfrieren versagten (Tabelle II Nr. 96, 109).

Wenn also auch, wie die Tabelle III zeigt, an den wiener Fröschen in der Mehrzahl der Fälle eine Kälteglykosurie in den Monaten Februar und März ausgelöst werden kann, so unterscheiden sie sich in dieser Beziehung von den ungarischen doch dadurch, daß bei den ersteren die Glykosurie erst nach einer intensiveren Kältewirkung als bei den ungarischen eintritt.

Kälteglykosurie und Polyurie. Über die Anwesenheit einer vermehrten Harnausscheidung bei den glykosurischen Kältefröschen vermag ich ein abschließendes Urteil nicht abzugeben. Zweifellos kamen Frösche vor, bei denen täglich 10—15 ccm zuckerhaltigen Harnes gewonnen werden konnten, doch gehörte die Gewinnung von 5—6 ccm zuckerhaltigen Materials zur Regel. Es dürfte also wohl bei den glykosurischen Kältefröschen gelegentlich Polyurie vorhanden sein, es ist aber die Methode der Harngewinnung nicht

Tabelle III. Wiener Kältefrösche[1])

Protokoll-Nr.	Provenienz, Geschlecht, Froschgewicht	Zeitdauer der Beobachtung	Art der Kälteeinwirkung	Eintritt und Stärke der Glykosurie	Dauer und Stärke der Glykosurie	Albuminurie	Schwinden der Glykosurie vor dem Tode
88	Wien ♀ 144 g	21. 2. bis 26. 2. 08	Dauernd auf Schnee	0	0	—	0
90	Wien ♂ 125 g	23. 2. bis 14. 3. 08	Bis 7. 3. auf Schnee, dann eingefroren und dauernd auf Schnee	12. 3. 08 ++	3 Tage + bis ++	29. 2. zuerst, dann öfter nachgewiesen	0
91	Wien ♀ 150 g	24. 2. bis 10. 3. 08	Wie vorausgehend	9. 3. 08 +++	2 Tage +++	26. 2. zuerst, dann öfter	0
92	Wien ♀ 155 g	25. 2. bis 9. 3. 08	Dauernd auf Schnee	27. 2. 08 +	6 Tage +, dazwischen zuckerfreie Tage	28. 2. zuerst, dann öfter nachgewiesen	5 Tage
93	Wien ♀ 135 g	26. 2. bis 16. 3. 08	Einmal eingefror., dann dauernd auf Schnee	28. 2. 08 +	8 Tage + bis +++	Wie vorausgehend	10 Tage
95	Wien ♀ 170 g	2. 3. bis 7. 3. 08	Wie vorausgehend	3. 3. 08 +	5 Tage + bis +++	3. 3. zuerst, dann täglich	0
100	Wien ♀ 170 g	24. 3. bis 28. 3. 08	Dauernd auf Eis	0	0	26. 3. zuerst, dann täglich	0

geeignet, um ein sicheres Urteil über die abgesonderte Harnmenge abgeben zu können, weshalb auf diese Frage nicht weiter eingegangen werden soll.

Wenn nun auch aus dem vorliegenden Material ein abschließendes Urteil über die Häufigkeit der Kälteglykosurie bei Fröschen nicht gewonnen werden kann, so dürfte es doch gerechtfertigt sein, der Frage nach dem Zustandekommen und der Bedeutung dieser Form der Glykosurie näher nachzugehen, was durch die folgenden Untersuchungen beabsichtigt wird.

Glykämie beim Kältediabetes. In der Tabelle IV sind die Werte des Blutzuckergehaltes bei noch vorhandener Kälteglykosurie (Nr. 81, 83, 90, 91, 95, 99), ferner bei jenen Kältefröschen mit bereits abgelaufener Glykosurie (Nr. 86, 92, 93) und bei den Kältefröschen ohne Glykosurie (Nr. 96, 97, 100, 103, 104, 106, 107), sowie endlich die diesbezüglichen Werte bei den Normalfröschen der Tab. I zusammengestellt.

1) Alle Frösche wurden vor der Entblutung mit Äther narkotisiert.

im Winter und Frühling.

Todesart, Gewicht am Todestag	Blutmenge in g	Blutzucker in		Lebergewicht in		Glykogengehalt[1]) der Leber in		g Muskelgew.	Glykogengehalt[1]) d. Muskeln in		Anmerkung
		mg	%	g	% des Körpergw.	g	%		g	%	
26. 2. 08 eingefroren	—	—	—	3,98	2,8	0,0152	0,4	20	0,008	0,07	Leber braungelb, Fettkörper atrophisch
14. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,43	12,2	0,853	3,97	3,2	0,1083	2,8	20	0,2565	1,28	Leber gelbbraun, Fettkörper gut entwickelt
10. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,55	14,85	0,958	4,06	2,7	—	—	20	0,1083	0,54	Wie vorausgehend
9. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	2,52	12,8	0,508	4,24	2,9	0,2166	5,2	20	0,3363	1,68	Leber braungelb, Fettkörper atrophisch
16. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,86	10,1	0,543	5,02	3,8	0,2223	4,5	20	0,1501	0,75	Leber gelb, Fettkörper gut entwickelt
160 g 7. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,89	14,85	0,786	4,1	2,57	0,1862	4,5	20	0,059	0,3	Leber gelbbraun, Fettkörper gut entwickelt
165 g 28. 3. 08 Äthernarkose, Entblutung	1,73	8,1	0,468	5,55	3,4	0,342	6,2	20	0,209	1,05	Leber gelbbraun, Fettkörper atrophisch

Die Tabelle IV zeigt nun, daß **bei den Kältefröschen mit Glykosurie eine Hyperglykämie besteht**, sowohl bei Vergleichung mit den Normalfröschen als auch mit den Kältefröschen nach abgelaufener Glykosurie und mit jenen ohne Glykosurie. Es ist bei den ersteren, bis auf eine Ausnahme (Nr. 99), nicht nur der in jedem einzelnen Falle gefundene Wert für den Blutzuckergehalt höher als bei den Fröschen der andern Reihen, sondern es tritt diese Hyperglykämie auch bei der Berechnung der Mittelwerte hervor:

Mittelwert des Gehaltes an Blutzucker bei den

Normalfröschen:	0,618 Proz.
Kältefröschen mit Glykosurie:	0,711 Proz.
Kältefröschen nach abgelaufener Glykosurie:	0,582 Proz.
Kältefröschen ohne Glykosurie:	0,633 Proz.

Dieser Berechnung der Mittelwerte haften allerdings jene Mängel an, auf welche im vorausgehenden bereits hingewiesen wurde. Für

1) Glykogen als Zucker bestimmt.

die Beurteilung dieser Hyperglykämie ist nun folgendes zu berücksichtigen.

Die Differenz der Mittelwerte bei den Normalfröschen und den Kältefröschen mit Glykosurie beträgt 0,093 Proz. zugunsten der letzteren. Diese Differenz würde allerdings viel größer ausfallen, wenn man die den einzelnen Fröschen zukommenden Werte untereinander vergleichen würde; sie beträgt beispielsweise bei Nebeneinanderstellung der Versuche Nr. 5 und 83, die einander zeitlich entsprechen, 0,586 Proz. Es dürfte aber doch angezeigt sein, sich hier zunächst auf die kleinere Differenz der Mittelwerte zu beschränken.

Verfolgt man nun die Unterschiede der Blutzuckerwerte der einzelnen Normalfrösche, untereinander etwas genauer, so stellt sich der niedrigste Wert bei Nr. 7 auf 0,409 Proz., der höchste bei Nr. 8 auf 0,84 Proz., was einer Differenz dieser Werte untereinander von 0,431 Proz. entspricht. Man könnte schon hieraus folgern, daß unter den Normalfröschen bereits größere Differenzen des Blutzuckergehaltes vorkommen, als der Unterschied des entsprechenden Mittelwertes bei Normalfröschen und bei Kältefröschen mit Glykosurie beträgt, so daß die Steigerung dieses Mittelwertes um 0,093 Proz. bei den letzteren für die Annahme einer Hyperglykämie bei diesen nicht genügen könnte.

Dazu kommt noch, daß die Kältefrösche mit Glykosurie durchwegs im Monate März untersucht wurden, während bei der Aufstellung des Mittelwertes für die Normalfrösche auch drei im Monate April untersuchte Tiere mitverwendet wurden. Zwei von diesen letzteren zeigen so hohe Blutzuckerwerte, wie sie gelegentlich auch bei den glykosurischen Kältefröschen (Nr. 81, 95) vorkommen. Es ist nun klar, daß der hohe Mittelwert von 0,618 Proz. für den Blutzuckergehalt der Normalfrösche nur durch die Einbeziehung der beiden Frösche 8 und 9 aus dem Monate April zustande kommt. Hält man sich nur an die Normalfrösche 5, 6, 7 aus dem Monate März, so erniedrigt sich der Mittelwert des Blutzuckergehaltes auf 0,557 Proz. und unter Hinzuziehung der beiden Normalfrösche 3 und 4 (aus den Monaten Januar und Februar) auf 0,542 Proz., wodurch sich das Mittel der Differenzen der Blutzuckerwerte für Normalfrösche und für glykosurische Kältefrösche auf 0,169 resp. auf 0,154 Proz. und die Differenz des Blutzuckergehaltes der einzelnen Normalfrösche untereinander auf 0,27 Proz. stellt.

Es bleibt also bei Berücksichtigung dieser Verhältnisse der Unterschied des Blutzuckerwertes der Normalfrösche untereinander

Tabelle IV.

Blutzuckergehalt der Normalfrösche u. der Kältefrösche[1]) im Winter u. Frühling.

Kältefrösche mit Glykosurie			Normalfrösche			Kältefrösche mit abgelaufener Glykosurie			Kältefrösche ohne Glykosurie		
Datum der Untersuchung u. Protok.-Nr.	Blutzuckergehalt in mg	Blutzuckergehalt in %	Datum der Untersuchung u. Protok.-Nr.	Blutzuckergehalt in mg	Blutzuckergehalt in %	Datum der Untersuchung u. Protok.-Nr.	Blutzuckergehalt in mg	Blutzuckergehalt in %	Datum der Untersuchung u. Protok.-Nr.	Blutzuckergehalt in mg	Blutzuckergehalt in %
4. 3. 08 Nr. 81	15	0,837									
7. 3. 08 Nr. 95	14,85	0,786									
10. 3. 08 Nr. 91	14,85	0,958				9. 3. 08 Nr. 92	12,8	0,508			
11. 3. 08 Nr. 83	14,85	1,17	12. 3. 08 Nr. 5	13,5	0,584	12. 3. 08 Nr. 86	7,1	0,696			
14. 3. 08 Nr. 90	12,2	0,853	17. 3. 08 Nr. 6	8,7	0,679	16. 3. 08 Nr. 93	10,1	0,543	20. 3. 08 Nr. 96	8,7	0,558
							Mittel	0,582			
27. 3. 08 Nr. 99	10,8	0,663	23. 3. 08 Nr. 7	6,7	0,409				21. 3. 08 Nr. 97	18,4	0,618
	Mittel	0,711									
			4. 4. 08 Nr. 8	13,45	0,84				28. 3. 08 Nr. 100	8,1	0,468
			10. 4. 08 Nr. 9	11,8	0,777				2. 4. 08 Nr. 103	6,7	0,67
			13. 4. 08 Nr. 10	6,35	0,42				7. 4. 08 Nr. 107	18,6	0,71
				Mittel	0,618						
									8. 4. 08 Nr. 104	14,1	0,784
									9. 4. 08 Nr. 106	7,35	0,623
										Mittel	0,633

(0,27 Proz.) größer als das Mittel der Blutzuckerdifferenz zwischen den Normalfröschen und den glykosurischen Kältefröschen 0,169 resp. 0,154 Proz). Berücksichtigt man ferner, daß auch bei den Kältefröschen mit abgelaufener Glykosurie (Nr. 86), und bei solchen ohne Glykosurie aus dem Monate März (Nr. 97), noch mehr aber bei jenen aus dem Monate April (Nr. 103, 104, 106, 107) verhältnismäßig hohe Blutzuckerwerte vorkommen, die jenen von glykosurischen Kältefröschen (Nr. 81, 95, 99), sowie jenen der späteren Normalfrösche (Nr. 6, 8, 9) recht nahe kommen, ja sie sogar übertreffen können, ohne daß Glykosurie eingetreten ist, so wird man wohl den Befund der Hyperkämie bei den glykosurischen Kältefröschen nicht zu hoch anschlagen können.

1) Alle Frösche wurden vor der Blutgewinnung mit Äther narkotisiert.

Immerhin bleibt es bemerkenswert, daß die höchsten Blutzuckerwerte, die überhaupt zur Beobachtung kamen, der Reihe der Kältefrösche mit Glykosurie angehören (Nr. 83, 91). Auch ist es vorläufig nicht zu beurteilen, ob der Blutzuckergehalt der Kältefrösche mit abgelaufener Glykosurie jenem der Normalfrösche bezüglich seiner Größe an die Seite gestellt werden darf. Aber das eine wird man doch gegenwärtig bereits sagen können, daß die absolute Höhe des Blutzuckergehaltes nicht das ausschlaggebende, oder doch nicht das allein ausschlaggebende Moment für das Eintreten der Glykosurie dargestellt haben kann, eine Erfahrung, die auch bei anderen Diabetesformen bereits gemacht worden ist.

Dies führt unmittelbar zu der Vermutung, daß bei den glykosurischen Kältefröschen noch ein anderes Moment für das Eintreten der Glykosurie mitwirken dürfte. Da nun bei allen Kältefröschen regelmäßig Albuminurie eintrat, so war zu erwägen, ob nicht die Albuminurie, also eine Nierenschädigung, für die Zuckerausscheidung verantwortlich zu machen sei, zumal durch die Untersuchungen von Siegel[1]) und von Ellinger und Seelig[2]) ein gewisser Zusammenhang zwischen Nierenschädigung und Zuckerretention (Hyperglykämie) wahrscheinlich gemacht wurde.

Albuminurie und Glykosurie. Alle Frösche, welche der Kältewirkung in der beschriebenen Weise ausgesetzt wurden, zeigten Albuminurie, die bald stärker bald schwächer, aber immer deutlich nachweisbar war. Die Albuminurie ist in der Regel schon in dem nach 24stündiger Kältewirkung gewonnenen Harn nachweisbar und sie hält stets während der ganzen Dauer der Kältewirkung an, gleichgültig ob Glykosurie vorhanden ist oder nicht. Die Gesamtheit der diesbezüglichen Beobachtungen ergibt eine völlige zeitliche Unabhängigkeit zwischen Glykosurie und Albuminurie.

So tritt Albuminurie auch in allen jenen Fällen ein, wo die Glykosurie überhaupt ausbleibt, sie bleibt auch dann bestehen, wenn die Kälteglykosurie trotz weiteren Aufenthaltes in der Kälte sistiert und sie hält auch noch einige Tage an, wenn dieselbe durch den Aufenthalt des Kältetieres bei Zimmertemperatur unterbrochen wird. Es ist also keinerlei direkter Zusammenhang zwischen Albuminurie und Glykosurie nachweisbar und infolgedessen kann wohl jene renale Schädigung, welche die Albuminurie veranlaßt, nicht gleichzeitig

1) Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1907 u. Dtsch. med. Wch. 1907, S. 739.
2) Münch. med. Woch. 1905, S. 499 und Dtsch. med. Woch. 1900, S. 705.

auch für die Glykosurie verantwortlich gemacht werden, womit aber selbstverständlich die Frage einer renalen Schädigung durch die Kälte als mitwirkendes Moment der Kälteglykosurie nicht ausgeschlossen erscheint.

Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß die Schädigung des Organismus durch die Kälte durchaus nicht auf die Nieren beschränkt sein muß, sondern auch andere Organe, eventuell den Gesamtorganismus betreffen und zu solchen Veränderungen führen kann, die Liefmann und Stern[1]) beim Diabetes mellitus als Störungen „der inneren Toleranz“ bezeichnet und jenen „der äußeren Toleranz“, d. i. der Dichtigkeit des Nierenfilters gegenübergestellt haben. Gerade durch diese Untersuchungen wurde für den Diabetes des Menschen die Diskongruenz zwischen der Höhe des Blutzuckers und des Harnzuckers zahlenmäßig festgestellt und darauf hingewiesen, daß auch bei einer vorhandenen Hyperglykämie, also einer Störung „der inneren Toleranz“, durch Zunahme der Dichtigkeit des Nierenfilters die Glykosurie fehlen oder nur geringgradig sein kann, während andererseits auch bei normalem oder den Normalwert nur wenig übersteigendem Blutzuckergehalt, also normalen Verhältnissen „der inneren Toleranz“, mehr weniger starke Glykosurie infolge geänderter „äußerer Toleranz“ vorhanden sein kann.

Tatsächlich lassen sich analoge Gesichtspunkte auch für die Kälteglykosurie der Frösche anwenden, da ja auch bei dieser Hyperglykämie gleichzeitig vorhanden (Nr. 81, 91, 83, 90) sein, aber auch fehlen oder nur sehr geringgradig sein kann (Nr. 95, 99), während andererseits auch bei den Kältefröschen ohne Glykosurie verhältnismäßig hohe aber noch in den Grenzen der normalen Schwankungen fallende Werte des Blutzuckergehaltes vorhanden sein können (Nr. 104, 106, 107). Es läßt sich also zunächst wohl nur sagen, daß auch für den Kältediabetes der Frösche, ebenso wie bei andern Diabetesformen, die Feststellung des Blutzuckergehaltes allein für die Entstehung dieses Diabetes nicht genügt. Dagegen muß es als eine offene Frage bezeichnet werden, ob nicht noch ganz andere Verhältnisse, als man gegenwärtig unter den Störungen „der inneren und äußeren Toleranz“ zusammenfaßt, für die Entstehung der Kälteglykosurie verantwortlich zu machen sind.

Kälteglykosurie und Glykogengehalt der Leber und Muskeln. Zur besseren Übersicht wurden aus den Tabellen I, II und III die zusammengehörigen Werte für den Glykogengehalt der Leber und

1) Biochemische Ztschr. Bd. I. 1906. S. 299.

Tabelle V. Leber und Muskelglykogen[1]) von

Kältefrösche mit Glykosurie						Normalfrösche				
Datum und Protokoll-Nr.	Leberglykogen in g	Leberglykogen in %	Muskelglykogen in g	Muskelglykogen in %	Dauer der Glykosurie	Datum und Protokoll-Nr.	Leberglykogen in g	Leberglykogen in %	Muskelglykogen in g	Muskelglykogen in %
						11.12.07 Nr. 1	0,6033	12,7	0,3762	1,88
						3.1.08 = 2	0,8393	14,8	0,361	1,80
						29.1.08 = 3	0,4876	11,8	0,3067	1,44
						20.2.08 = 4	0,4268	10,2	0,2273	1,14
4.3.08 Nr. 81	0,4617	7,46	0,0589	0,3	28 Tage	12.3.08 = 5	0,3173	8,06	0,2565	1,28
11.3.08 = 83	0,1527	4,72	0,1957	0,98	26 =	17.3.08 = 6	0,4503	11,4	0,2950	1,48
7.3.08 = 95	0,1862	4,5	0,059	0,3	5 =	23.3.08 = 7	0,3629	8,03	0,2793	1,40
10.3.08 = 91	—	—	0,1083	0,54	2 =	4.4.08 = 8	0,3287	8,97	0,3517	1,76
14.3.08 = 90	0,1083	2,8	0,2565	1,28	3 =	10.4.08 = 9	0,4484	6,9	0,2048	1,03
27.3.08 = 99	0,7403	15,6	0,3088	1,54	2 =	13.4.08 = 10	0,1957	6,68	0,323	1,62

Muskeln bei Normalfröschen, Kältefröschen mit und ohne Glykosurie und Kältefröschen mit abgelaufener Glykosurie, sowie die Dauer der Glykosurie, eventuell der ganzen Beobachtung in Tabelle V zusammengefaßt. Dazu wurden in diese Tabelle auch jene Beobachtungen eingereiht (Nr. 1, 2, 73a, 76, 79, 80, 87, 88, 109), die in die Tabelle IV mangels der Blutzuckerbestimmungen nicht aufgenommen werden konnten.

Bezüglich der Kältefrösche mit Glykosurie sei zunächst der Befund der beiden Tiere 81 und 83 hervorgehoben. Beim ersten, das 28 Tage auf Schnee gehalten wurde, wird täglich Zucker ausgeschieden (Stärke + bis +++). Der Frosch war nach dieser langen Zeit in seinen Bewegungen zwar sehr träge, zeigte aber noch kräftigen, wenn auch langsamen Herzschlag; die unteren Extremitäten waren leicht ödematös, eine Erscheinung, die an Kältefröschen gelegentlich vorkommt und dann wohl für die niedrigen Werte des Muskelglykogen (Mr. 80, 81) verantwortlich gemacht werden darf.

Der Frosch Nr. 81 zeigt nun nach dem erwähnten langen Bestande der Glykosurie noch einen hohen Glykogengehalt der Leber (7,46 Proz.), der sich von dem entsprechenden Mittelwerte des Leber-

1) Glykogen durchweg als Zucker bestimmt.

Normal- und Kältefröschen[1]) im Winter und Frühling.

Kältefrösche mit abgelaufener Glykosurie						Kältefrösche ohne Glykosurie					
Datum und Protokoll-Nr.	Leberglykogen in g	Leberglykogen in %	Muskelglykogen in g	Muskelglykogen in %	Dauer der Beobachtung	Datum und Protokoll-Nr.	Leberglykogen in g	Leberglykogen in %	Muskelglykogen in g	Muskelglykogen in %	Dauer der Beobachtung
17.2.08 Nr. 73a	0,5415	8,3	0,3116	1,56	24 Tage	24.2.08 Nr. 87	0,0893	2,5	0,0847	0,45	10 Tage
10.2.08 Nr. 76	0,361	7,3	0,2052	1,03	11 „	24.2.08 „ 88	0,0152	0,4	0,008	0,07	5 „
12.2.08 „ 79	0,399	9,4	0,2584	1,29	9 „	20.3.08 „ 96	0,1349	3,7	0,171	0,86	10 „
17.2.08 „ 80	0,0418	0,012	0,0741	0,37	13 „	21.3.08 „ 97	0,3116	5,8	0,3648	1,8	10 „
12.3.08 „ 86	0,3439	8,7	0,1691	0,85	29 „	28.3.08 „ 100	0,342	6,2	0,209	1,05	4 „
9.3.08 „ 92	0,2166	5,2	0,3363	1,68	13 „	2.4.08 „ 103	0,19	6,1	0,184	0,92	3 „
16.3.08 „ 93	0,2223	4,5	0,1501	0,75	19 „	8.4.08 „ 104	0,152	5,6	0,176	0,88	9 „
						9.4.08 „ 106	0,133	5,9	0,149	0,75	7 „
						7.4.08 „ 107	0,38	9,09	0,3482	1,74	4 „
						11.4.08 „ 109	0,038	1,23	0,075	0,38	4 „

glykogens von 9,16 Proz. der drei im Monate März untersuchten Normalfrösche Nr. 5, 6, 7 nicht allzuweit entfernt. Im Zusammenhalte mit der Beobachtung, daß auch andere Kältefrösche mit länger dauernder und bereits abgelaufener Glykosurie (Nr. 73a, 86) noch annähernd normale Glykogenwerte in Leber und Muskeln darbieten können, geht wohl daraus hervor, daß auch lange dauernde Kälteglykosurie bei Fröschen (20—28 Tage) den Glykogenvorrat der beiden wichtigsten Glykogendepots (unter den gewählten Versuchsbedingungen und in der angegebenen Jahreszeit) nicht zu erschöpfen, ja in manchen Fällen kaum wesentlich zu verändern braucht.

Es lassen also diese Versuche einen direkten Zusammenhang zwischen der Glykosurie und dem Glykogenwerte der untersuchten Organe nicht erschließen, wobei allerdings im Auge behalten werden muß, daß die verhältnismäßig hohen Glykogenmengen dieser Versuche nur ein Restglykogen des bei Beginn des Versuches noch höheren Glykogenbestandes des Körpers sein können, und daß eine Glykogenbildung während der Kältewirkung und vielleicht durch sie veranlaßt auch beim Frosche mitspielen kann.

1) Sämtliche Frösche wurden vor der Entblutung mit Äther narkotisiert.

Der Mangel einer Nahrungszufuhr widerspricht der letzteren Vermutung nicht, nachdem durch Pflüger[1]) für Frösche erwiesen wurde, daß während dauernder Nahrungsentziehung der Glykogengehalt ihres Körpers außerordentlich stark zunehmen kann. Auch für den Warmblüter, bei welchem allerdings wärmeökonomische Verhältnisse mitwirken, ist die Vermutung einer Steigerung der Kohlehydratproduktion durch die Kälte kürzlich erörtert (Emden, Lüthje und Liefmann[2]), wenn auch noch nicht erwiesen worden. (L. Mohr[3].)

Von einem „Verschwinden aller Zuckerbildner“ aus der Leber (M. Schiff) kann also bei Kältefröschen gewiß nicht die Rede sein, worauf im folgenden noch näher einzugehen sein wird. Immerhin haben sich in den hierher gehörigen Versuchen beachtenswerte Verschiedenheiten geltend gemacht. So zeigt gleich der Frosch Nr. 83 bei ungefähr gleich langer Dauer der Glykosurie, und der Versuch Nr. 95 bei nur kurz dauernder Glykosurie einen niedrigen Glykogenwert in Leber und Muskeln im Vergleiche zu den oben erwähnten Mittelwerten. Ebenso weisen die beiden Versuche 90 und 91 bei nur kurz dauernder Glykosurie geringgradige Werte für Leberglykogen (Nr. 90) und für Muskelglykogen (Nr. 91) auf. Die Beziehung zwischen Glykosurie und Glykogengehalt von Leber und Muskeln erscheint also durch diese Versuchsreihe nicht aufgeklärt.

Hält man sich an die gleichen Gesichtspunkte bei den Kältefröschen mit abgelaufener Glykosurie, so wird man aus den hierher gehörigen Beobachtungen vorläufig wohl nur den Schluß ableiten können, daß das Verschwinden der Kälteglykosurie bei anhaltender Kältewirkung seine Ursache nicht in einer Glykogenverarmung (resp. Schwund) der betreffenden Frösche haben kann, da die Glykogenwerte der Leber und Muskeln von sechs untersuchten Tieren (73a, 76, 79, 86, 92, 93) noch relativ hoch sind. Nur bei dem Frosche Nr. 80 wäre auf Grund der gefundenen Glykogenwerte für Leber und Muskeln die Annahme möglich, aber nicht erwiesen, daß hier die Glykosurie infolge nahezu gänzlichen Versiegens des Glykogenreservoirs aufgehört hat.

Eine analoge Schlußfolgerung ergibt sich auch für die Kältefrösche ohne Glykosurie. Nur bei vier Tieren (87, 88, 96, 109) konnte das Ausbleiben der Glykosurie mit einer vorhandenen Glykogenarmut in Zusammenhang gebracht werden, während die Gly-

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 120. 1907. 253f.
2) Hofmeisters Beiträge etc. Bd. X. 1907. S. 265f.
3) Ztschr. f. experim. Pathol. und Therapie Bd. 4. 1907. S. 941f.

kogenverhältnisse bei sechs Tieren (97, 100, 103, 104, 106, 107) eine solche Schlußfolgerung gewiß nicht rechtfertigen würden, wenn auch gerade bei diesen Tieren niedrige Glykogenwerte vielfach hervortreten und wahrscheinlich auf Kältewirkung zurückzuführen sind, worauf noch zurückzukommen sein wird.

Es ergibt sich mithin aus den bis jetzt erörterten Versuchsreihen gleichmäßig, daß das Verschwinden der Kälteglykosurie und das Ausbleiben derselben nicht allein vom Glykogengehalte des Körpers abhängig sein kann.

Die Kältewirkung an Sommerfröschen: Das Studium der Kältewirkung an den in den Monaten April, Mai und Juni eingefangenen Fröschen (Tabelle VII, Nr. 113, 117, 131, 137, 141, 145, 146, 150, 153) ergab, daß bei diesen Tieren auch bei lang dauernder Kältewirkung (Nr. 153) eine Kälteglykosurie nicht zu erhalten ist [1]). Dagegen trat bei drei Tieren (Tab. VII, Nr. 158, 160, 162) aus einer am 10. Juli eingefangenen und am 12. Juli im Institute eingetroffenen Sendung die Glykosurie auf Kältewirkung wieder prompt ein, während ein der gleichen Serie angehöriges Tier (Nr. 161) die Glykosurie nicht gab. Die Kälteglykosurie der Frösche dürfte daher als eine von der Jahreszeit und dem dieser entsprechenden Ernährungszustande der Frösche im hohen Grade abhängige Erscheinung anzusprechen sein. Weitere Beobachtungen werden ergeben, ob sie auch während der Monate August bis Dezember eintritt, was als im hohen Grade wahrscheinlich angesprochen werden darf.

Verfolgt man nun die Verhältnisse des Blutzuckergehaltes und des Glykogengehaltes in Leber und Muskeln bei normalen (Tabelle VI) und bei den der Kältewirkung unterworfenen Sommerfröschen (Tabelle VII) näher, so stellt sich manche nicht unwesentliche Differenz gegenüber den Winter- und Frühlingsfröschen heraus, auf welche hier kurz eingegangen werden soll.

Der Blutzuckergehalt der Kältefrösche im Sommer zeigt nur in wenigen Fällen (Nr. 113, 117, 145) eine entschiedene Abnahme. Das waren durchwegs solche Tiere, welche die Kältewirkung schlecht vertrugen, sie zeigten eine intensive Mattigkeit und konnten sich, auf den Rücken gelegt, spontan nicht mehr umdrehen. Die Mehrzahl der untersuchten Tiere (Nr. 131, 137, 141, 146, 150, 153, 158, 160, 161, 162) zeigte hingegen Blutzuckerwerte, welche sich

1) Versuche an „eingefrorenen“ Fröschen sind in dieser Reihe noch ausständig.

Tabelle VI. Normalfrösche[1]) im Sommer.

Datum und Protokoll-Nr.	Provenienz, Geschlecht und Gewicht	Blutmenge in g	Blutzucker in mg	Blutzucker in %	Lebergewicht in g	Lebergewicht in % des Körpergw.	Glykogengehalt[2]) der Leber in g	Glykogengehalt[2]) der Leber in %	Muskelgewicht in g	Glykogengehalt[2]) der Muskeln in g	Glykogengehalt[2]) der Muskeln in %	Anmerkung
6.5.08 Nr. 105	Ungarn ♀, 120 g	2,06	15,6	0,76	3,94	3,3	0,3230	8,2	20	0,228	1,14	Ende April gefangen, Fettkörper atrophisch, Leber gelbbraun.
25.5.08 „ 122	Ungarn ♀, 160 g	2,28	13,5	0,592	3,76	2,4	0,171	4,55	20	0,2698	1,35	Ende April gefangen, Fettkörper atrophisch, Leber gelbbraun.
1.6.08 „ 126	Ungarn ♂, 105 g	1,63	10,2	0,626	3,51	3,4	0,2964	8,5	20	0,2546	1,27	Ende April gefangen, Fettkörper erhalten, Leber graugrün.
2.6.08 „ 128	Ungarn ♂, 82 g	1,87	13,5	0,722	1,68	2,1	0,152	9,1	19,13	0,1824	1,0	Ende Mai gefangen, Fettkörper geschwunden, Leber grünschwarz.
10.6.08 „ 132	Ungarn ♀, 126 g	1,53	9,45	0,618	2,23	1,8	0,1387	6,3	20	0,1273	0,64	Ende Mai gefangen, abgelaicht, Fettkörper geschwunden, Leber schwarzgrün.
19.6.08 „ 140	Ungarn ♀, 70 g	—	—	—	1,05	1,5	0,076	7,24	18,73	0,1615	0,91	Wie vorausgehend.
21.6.08 „ 144	Ungarn ♀, 110 g	1,52	10,1	0,665	3,04	3,03	0,1767	5,8	20	0,209	1,10	Mitte Juni gefangen, abgelaicht, Fettkörper schwach, Leber gelbbraun.
30.6.08 „ 147	Ungarn ♀, 112 g	2,23	11,4	0,512	2,33	2,1	0,076	3,3	20	0,2223	1,12	Mitte Juni gefangen, abgelaicht, Fettkörper schwach, Leber gelbgrün.
13.7.08 „ 159	Ungarn ♀, 137 g	1,87	12,15	0,649	3,02	2,3	0,1957	6,5	20	0,1368	0,69	Im Juli gefangen, Fettkörper sehr mächtig, Leber grüngelb.
19.7.08 „ 163	Ungarn ♀, 148 g	2,15	11,8	0,549	4,6	3,2	0,2868	6,3	20	0,1487	0,75	Wie vorausgehend.

1) Sämtliche Frösche wurden vor der Entblutung mit Äther narkotisiert. 2) Glykogen als Zucker bestimmt.

Tabelle VII. Kaltfrösche 1) im Sommer.

Datum und Protokoll-Nr.	Provenienz, Geschlecht u. Gewicht	Auf Eis gehalten — getötet am	Glykosurie	Albuminurie	Blutmenge in g	Blutzucker in mg	Blutzucker in %	Lebergewicht in g	Lebergewicht in % des Körpergew.	Glykogengehalt 2) der Leber in g	Glykogengehalt 2) der Leber in %	g Muskelgew.	Glykogengehalt 2) der Muskeln in g	Glykogengehalt 2) der Muskeln in %	Anmerkung
4. 5. 08 Nr. 113	Ungarn ♀, 148 g	7 Tage 11.5.08	0	täglich	1,51	5,84	0,387	3,31	2,3	0	0	20	0,0437	0,23	Ende April gefangen. Tier sehr schwach, Leber dunkelgrün.
14.5.08 Nr. 117	Ungarn ♀, 148 g	8 Tage 22.5.08	0	„	3,54	15,6	0,439	4,76	3,3	0,057	1,2	20	0,1306	0,65	Ende April gef., Fettkörper gut entw., Leber gelbbraun, Tier sehr matt.
10.6.08 Nr. 131	Ungarn ♂, 102 g	5 Tage 15.6.08	0	„	1,51	9,45	0,626	2,15	2,2	0,0703	3,28	20	0,114	0,57	Ende Mai gefangen, Fettkörper schwach, Leber braun.
15.6.08 Nr. 137	Ungarn ♀, 104 g	2 Tage 17.6.08	0	„	1,66	10,05	0,606	2,06	1,9	0,019	0,9	20	0,095	0,48	Ende Mai gefangen, abgelaicht, Leber grün, Fettkrp. schwach entwickelt.
19.6.08 Nr. 141	Ungarn ♀, 103 g	1 Tag 20.6.08	0	—	1,52	7,7	0,507	1,84	1,68	0,0304	1,65	20	0,1406	0,703	Wie vorausgehend.
23.6.08 Nr. 145	Ungarn ♀, 130 g	3 Tage 26.6.08	0	täglich	2,58	6,75	0,262	4,99	3,8	0,3363	6,8	20	0,1501	0,75	Mitte Juni gef., Leber gelb, Fettkörp. schwach entwickelt, Tier sehr matt.
24.6.08 Nr. 146	Ungarn ♀, 105 g	3 Tage 27.6.08	0	„	1,48	8,1	0,548	1,86	1,7	0,0323	1,74	20	0,0817	0,41	Mitte Juni gefangen, Leber braun, Fettkörper schwach entwickelt.
1. 7. 08 Nr. 150	Ungarn ♂, 110 g	2 Tage 3.7.08	0	„	1,53	9,45	0,618	4,22	3,6	0,1891	4,5	20	0,0874	0,44	Mitte Juni gefangen, Leber braun, Fettkörper schwach entwickelt.
3. 7. 08 Nr. 153	Ungarn ♀, —	12 Tage 15.7.08	0	„	1,56	9,1	0,584	2,5	—	0,0264	1,1	20	0,074	0,37	Mitte Juni gefangen, Leber grün, Fettkörper atrophisch.
15.7.08 Nr. 161	Ungarn ♀, 154 g	3 Tage 18.7.08	0	„	2,19	11,4	0,521	3,9	2,5	0,162	4,2	20	0,131	0,66	10. Juli gefangen, Leber braungrün, Fettkörper schwach entwickelt.
12.7.08 Nr. 158	Ungarn ♀, 210 g	3 Tage 15.7.08	++ bis +++ an 3 Tagen	„	2,95	14,1	0,478	9,65	4,6	0,6061	6,3	20	0,114	0,57	10. Juli gefangen, Leber gelb, Fettkörper voll entwickelt.
14.7.08 Nr. 160	Ungarn ♀, 145 g	3 Tage 17.7.08	++ an 2 Tagen	„	2,11	12,75	0,605	5,47	3,8	0,2518	4,6	20	0,152	0,76	10. Juli gefangen, Leber gelb, Fettkörper voll entwickelt.
16.7.08 Nr. 162	Ungarn ♀, 260 g	3 Tage 19.7.08	++ an 2 Tagen	„	2,25	12,8	0,569	9,85	3,8	0,4267	4,4	20	0,1563	0,78	10. Juli gefangen, Leber gelb, Fettkörper voll entwickelt.

1) Alle Frösche wurden vor der Blutentnahme mit Äther narkotisiert. — 2) Glykogen als Zucker bestimmt.

von den entsprechenden Normalwerten der Tabelle VI nicht wesentlich entfernen. Bis auf wenige Ausnahmen vermögen also die Sommerfrösche auch bei länger dauernder Kältewirkung ihren Blutzuckergehalt auf annähernd normalen Werten zu erhalten.

Anders liegen jedoch die Verhältnisse für das Leber- und Muskelglykogen. Hier lehrt die Tabelle VI, daß in Übereinstimmung mit den Angaben Athanasius der Glykogengehalt der Leber und Muskeln bei Normaltieren den Winterfröschen gegenüber recht tiefe Werte erreicht. Wie Athanasiu[1]) fand auch ich im Monate Juni den tiefsten Glykogenwert in der Leber (Nr. 147), doch gehören so geringe Glykogenmengen wie in diesem Falle jedenfalls zu den Ausnahmen. Auch der Gehalt an Muskelglykogen läßt bei den Sommerfröschen im allgemeinen eine Verminderung gegenüber den Winterfröschen erkennen.

Die Tabelle VII der zugehörigen Kältefrösche (Nr. 113, 117, 131, 137, 141, 146, 150, 153) zeigt die auffällige Erscheinung, daß die Mehrzahl derselben sehr tiefe Glykogenwerte der Leber und auch eine beträchtliche Abnahme des Glykogengehaltes der Muskeln darbietet. In der Leber kann es zum vollständigen oder nahezu vollständigen Glykogenschwund kommen (113, 137), was nicht von der Dauer der Kältewirkung abzuhängen scheint, da auch eine zweitätige Kältewirkung (Nr. 137) bereits einen Glykogenwert von 0,9 Proz. und eine eintägige (Nr. 141) einen solchen von 1,65 Proz. Leberglykogen zustande kommen läßt. Auch das Muskelglykogen zeigt in mehreren Fällen eine starke Abnahme bis annähernd unter die Hälfte des Normalwertes (Nr. 113, 137, 146, 150, 153), doch scheint ein absoluter Parallelismus der Glykogenabnahme in Leber und Muskeln nicht zu bestehen (Nr. 117, 141).

Ohne nun in ein weiteres Detail dieser Erscheinung vorläufig einzugehen, geht aus derselben doch gegenwärtig bereits unzweifelhaft hervor, daß Winter- und Sommerfrösche (innerhalb der angeführten Zeiten) sich der Kälteeinwirkung gegenüber in einer bestimmten Richtung ganz verschieden verhalten. Während nämlich die ersteren, gleichgültig ob bei ihnen Glykosurie zustande kommt oder nicht, in sehr vielen Fällen (73a, 76, 79, 81, 86, 97, 99, 103, 104, 106, 107, 92, 100) auch bei lang dauernder Kältewirkung noch einen hohen Bestand, in wenigen Fällen allerdings auch eine starke Abnahme (Nr. 80, 87, 88, 90, 96, 109) von Leber- und Muskelglykogen erkennen lassen, zeigen die Sommerfrösche bis zum Monate Juli in

---

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 74. 1899. S. 565.

der Überzahl der untersuchten Fälle (Nr. 113, 117, 131, 137, 141, 146, 153) eine hochgradige, manchmal eine komplette Abnahme dieses Bestandteiles. Die Sommerfrösche (bis zu dem angegebenen Zeitpunkt) vermögen also auf den Kälte reiz hin ihren Glykogenwert nicht in jenen Grenzen festzuhalten, die bei vielen Winter- und Frühlingsfröschen unter den gleichen Bedingungen festgestellt werden konnten.

Dabei dürften bereits die vorliegenden Beobachtungen einen Hinweis darauf enthalten, daß diese Fähigkeit der Glykogenretention bei Kältewirkung bei den Ende März und im April untersuchten Frühlingsfröschen (Nr. 97, 100, 103, 104, 106, 107) nicht mehr in so starker Weise wie bei den in den frühern Monaten untersuchten Tieren vorhanden ist, daß mithin der bei den Sommerfröschen (bis zum Monate Juli) schließlich nachgewiesene Zustand in den vorausgehenden Monaten bereits vorbereitet wird, während andererseits von Ende Juni angefangen (Nr. 145, 150, 161) bereits Frösche vorkommen, bei denen diese Art der Glykogenretention, wenn auch noch in geringerem Umfange hervortreten kann, wodurch das für die Winterfrösche als Regel gültige Verhältnis sich bereits von Ende Juni angefangen vorzubereiten scheint.

Bei diesem mehr weniger hochgradigen Glykogenschwunde der Sommerfrösche unter dem Einflusse der Kältewirkung, wobei man in Anlehnung an die bereits erwähnten Schiffschen Beobachtungen am Warmblüter in manchen Fällen tatsächlich von einem „Verschwinden aller Glykogenbildner aus der Leber" sprechen könnte, bleibt nun der Blutzuckergehalt vieler Kältefrösche (im Sommer) ein nahezu normaler (Nr. 131, 137, 141, 146, 153), nur vereinzelte Tiere u. z. jene, welche die Kältewirkung schlecht vertrugen (Nr. 113, 117, 145) zeigen einen entschieden herabgesetzten Blutzuckergehalt gegenüber den Sommerfröschen der gleichen Periode. Während also bei zahlreichen Sommerfröschen durch den Kältereiz das Glykogen in Leber und Muskeln hochgradig abnimmt, eventuell ganz erschöpft wird, kann der Blutzuckergehalt dabei einen normalen Wert bewahren, was für die Beurteilung der Kälteglykosurie gewiß von Wichtigkeit ist.

Es tritt nämlich trotz dieses intensiven Glykogenschwundes bei vielen Sommerfröschen, der schon nach 24stündiger Kältewirkung konstatiert werden, und der wohl nur im Sinne einer reichlichen und nicht restituierten Glykogenausschwemmung aus den Organen ge-

deutet werden kann, bei keinem dieser Tiere eine Kälteglykosurie ein [1]).

Vergleicht man damit nun die Sommerfrösche im Monate Juli (Nr. 158, 160, 162 Tab. VII), bei denen die Kälteglykosurie wieder auftrat, und die sich in allen wesentlichen Punkten so verhielten, wie die Winterfrösche mit Glykosurie (Tab. II und III), so zeigt sich in Übereinstimmung mit den für diese letzteren bereits gewonnenen Erfahrungen, daß auch bei den Sommerfröschen mit Kälteglykosurie eine Hyperglykämie nicht vorhanden zu sein braucht, und daß der Glykogenbestand von Leber und Muskeln bei diesen Tieren niemals so tief herabsinkt, wie bei den Kältefröschen ohne Glykosurie im Sommer.

Eine große Inkongruenz zwischen dem Glykogenschwunde durch den Kältereiz ohne gleichzeitige Glykosurie während gewisser Frühlings- und Sommermonate und dem Glykogenbestande der untersuchten Organe bei dem gleichen Reiz mit gleichzeitiger Glykosurie während gewisser Wintermonate stellt sich mithin aus der ganzen durchgeführten Untersuchungsreihe in dem Sinne heraus, daß die Kälteglykosurie gerade in jenen Fällen nicht eintritt, wo gleichzeitig ein intensiver Glykogenschwund durch die Kälte veranlaßt wird.

Dabei besteht, wie die Vergleichung mit den entsprechenden Untersuchungen an Normalfröschen (Tab. I und VI) lehrt, nicht ein so tiefer Glykogenbestand des Organismus der Sommerfrösche, der für das Ausbleiben der Kälteglykosurie in der betreffenden Jahreszeit verantwortlich gemacht werden könnte, es muß vielmehr der Kältereiz selbst als die Ursache der hochgradigen Glykogenverminderung um diese Zeit angesprochen werden, und trotzdem kommt eine Glykosurie nicht zustande, während zu einer andern Jahreszeit diese Glykosurie durch den gleichen Reiz veranlaßt wird, der Glykogenbestand des Körpers dabei aber verhältnismäßig hohe Werte beibehält.

Der Zusammenhang zwischen der Kälteglykosurie und dem Glykogenbestande der betreffenden Tiere wird daher gegenwärtig wohl nur dahin formuliert werden können, daß der Eintritt der Kälte-

1) Ganz analoge Erscheinungen stellen sich bei Sommerfröschen bei minder starker Kältewirkung ein, wenn die Tiere unter fließendem Leitungswasser (Temp. 7—9 Grad. C) gehalten werden. Die Mitteilung dieser Versuchsreihe soll bei einer anderen Gelegenheit erfolgen.

glykosurie nicht so sehr von der Größe des durch den Kältereiz bedingten Glykogenschwundes aus den Organen, als vielmehr, wenn ein Zusammenhang hier überhaupt besteht, von der Art des Glykogenumsatzes und des Zuckerverbrauches abhängig sein dürfte. Über diesen letzteren Punkt sollen weitere Untersuchungen Aufschluß bringen.

Jedenfalls ist es bemerkenswert, daß die Sommerfrösche die Fähigkeit, auf den Kältereiz mit einer Glykosurie zu reagieren, mit dem Zeitpunkte (Juli) wieder erlangen, wo sie höchstwahrscheinlich für die eigenartigen Stoffwechselverhältnisse des Winters wieder entsprechend vorbereitet sind; die Wiederansammlung des Fettvorrates in ihrem Körper scheint dabei eine bedeutungsvolle Rolle zu spielen.[1])

Endlich sei noch das nachgewiesene differente Verhalten von Winter- und Sommerfröschen dem Kältereize gegenüber einer kurzen Erörterung unterzogen. Für die Winter- und auch für die Frühlingsfrösche bedeutet es gewiß einen großen Gewinn, daß sie auf Kältereize hin, denen sie ihrer Lebensweise in der freien Natur entsprechend im großen und ganzen schutzlos ausgesetzt sind, ihren Glykogenvorrat im Körper ganz oder doch zum großen Teil erhalten können. Sie vermögen dadurch einen wichtigen Reservenährstoff ihrem Organismus zu sichern, der bei der fehlenden Nahrungsaufnahme während der Wintermonate für ihre und die Erhaltung ihrer Art von der größten Wichtigkeit sein muß. Wir werden daher wohl kaum fehlgehen, wenn wir die genannte Eigenschaft der Winterfrösche als eine für die Erhaltung der Art wichtige und von ihr unter den natürlichen Lebensverhältnissen wahrscheinlich erworbene Schutzmaßregel ansprechen, welche bei den Sommerfröschen nicht benötigt wird und daher bei ihnen auch nicht vorhanden ist. Ebenso zweckmäßig erscheint es dann auch, daß diese Schutzmaßregel sich nicht erst mit dem Eintritt der kalten Jahreszeit einstellt, sondern bereits längere Zeit vorher vorhanden ist. Worin aber diese Einrichtungen bestehen, welche es dem Winterfrosch ermöglichen, bei einem einwirkenden Kältereize seinen Glykogenvorrat (im Gegensatze zu dem Sommerfrosche) festzuhalten, erscheint bisher noch völlig dunkel. Der Gedanke an nervöse durch die Kälte ausgelöste Hemmungen bei den Winterfröschen liegt dabei recht nahe, doch könnten auch andere Zustandsänderungen wirksam sein.

---

1) Auf analoge Erfahrungen Velichs (Virchows Archiv etc. Bd. 184, 1906) über die Adrenalinglykosurie bei Fröschen wird bei einer anderen Gelegenheit eingegangen werden.

Zusammenfassung.

Welchen Einblick in die Entstehung und Bedeutung des Kältediabetes gewähren nunmehr die vorausgehenden Untersuchungen? Es ist bereits dargelegt worden, daß die absolute Höhe des Blutzuckergehaltes nicht das ausschlaggebende, oder doch nicht das allein ausschlaggebende Moment für das Eintreten der Glykosurie darstellt, und daß mit dem Nachweise der Hyperglykämie für sich allein als Ursache für die Entstehung der Kälteglykosurie das Auslangen nicht gefunden werden kann, da bei einzelnen Tieren trotz verhältnismäßig hoher Blutzuckerwerte (Nr. 6, 8, 9, 86, 104, 107) die Glykosurie fehlen kann, während andererseits auch bei glykosurischen Fröschen Blutzuckerwerte gefunden wurden (Nr. 81, 90, 95, 99), welche den höheren Blutzuckerwerten mancher Normalfrösche ohne Glykosurie (Nr. 6, 8, 9) und mancher Kältefrösche ohne Glykosurie (Nr. 104, 106, 107) recht nahe kommen. Dabei muß allerdings betont werden, daß bei den Kältefröschen mit Glykosurie gelegentlich so hohe Blutzuckerwerte gefunden wurden (Nr. 83, 91), wie sie sonst in keiner anderen Versuchsreihe nachweisbar waren.

Ebenso wenig gestattet die Berücksichtigung des Glykogenvorrates eine sichere Beantwortung der Frage, warum die Glykosurie bei manchen Fröschen trotz Fortdauer der Kälte sistiert, eventuell weshalb sie bei anderen Tieren überhaupt nicht eintritt. Ein positives Urteil über die Entstehung der Kälteglykosurie bei Fröschen konnte auf diesem Wege nicht gewonnen werden.

Deshalb wurde die Frage der Störung des Zuckerverbrauches und die damit zusammenhängende einer durch die Kälte veranlaßten Schädigung „der äußeren und inneren Toleranz“ gegen den Blutzuckergehalt ins Auge gefaßt, doch gestatten die vorliegenden Untersuchungen nach beiden Richtungen hin keine strikte Beantwortung.

Für den Kältediabetes des Warmblüters gilt nun seit den Untersuchungen von Bock und Hoffmann der gesteigerte Stoffverbrauch als Ausdruck der durch die Kälte zum Zwecke der Wärmeregulation vermehrten Kohlehydratverbrennung als gesichert, und Pflüger[1]) hat auf die gesunkene Temperatur als Ursache der behinderten Oxydation des Zuckers beim Warmblüter hingewiesen. In letzterer Zeit sind ähnliche Gesichtspunkte für die stärkere Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde in kalter Umgebungstemperatur mehrfach betont

1) vgl. oben S. 3.

und im wärmeökonomischen Sinne gedeutet werden (Lüthje[2]), Allard[3]), Embden, Lüthje und Liefmann[4]).

Für den Kältefrosch kommen derartige wärmeregulatorische Momente als Ursache eines gesteigerten Kohlehydratverbrauchs nicht in Betracht, dagegen ist gewiß auch für den Frosch die von Pflüger hervorgehobene Annahme berechtigt, daß bei der intensiven Kältewirkung an den Winterfröschen die oxydativen Prozesse behindert werden, und daß infolgedessen eine Störung des Zuckerverbrauches und Glykosurie zustande kommen können.

Nimmt man dann weiterhin an, daß durch die tiefe Temperatur bei verschiedenen Fröschen eine wechselnde, nicht stets gleich starke Schädigung der Nierendichtigkeit für den Blutzucker veranlaßt wird („Störung der äußeren Toleranz"), die manchmal ganz fehlen, event. bei fortdauernder Kältewirkung sich wieder auf normale Verhältnisse zurückbilden kann, so dürften wohl die im vorausgehenden geschilderten Erscheinungen des Kältediabetes bei Winter- und Frühjahrsfröschen in den Rahmen einer solchen Auffassung eingefügt werden können.

So wenig nun auch die vorliegenden Untersuchungen ein abschließendes Urteil über den Kältediabetes des Frosches gestatten, so weisen sie doch auf eine Reihe nicht unwesentlicher Differenzen zwischen dieser Diabetesform beim Kalt- und Warmblüter hin. Auch bleibt das Fehlen der Glykosurie des Kältefrosches während gewisser Frühlings- und Sommermonate eine offene Frage, hier werden neue Untersuchungen einsetzen müssen, um diese wahrscheinlich mit dem um diese Zeit vorhandenen Ernährungszustande im Zusammenhange stehende Erscheinung der Klärung zuzuführen.

---

2) Verhandl. d. Kongr. f. inng. Mediz. 1905. S. 268.

3) Deutsche mediz. Woch. 1906. S. 1971.

4) a. a. O.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut in Halle a. S.

Über Mutterkorn.

Von

Prof. Dr. med. E. Vahlen.

Die vorliegende Abhandlung beschäftigt sich zunächst mit dem von mir entdeckten Mutterkornbestandteil Clavin, dessen Darstellung und Wirkung in früheren Arbeiten[1]) beschrieben worden sind. Des Weiteren hatte ich Gelegenheit, mit einigen von F. Kraft gewonnenen Mutterkornbestandteilen Versuche anzustellen, deren Beschreibung gleichfalls hier Platz finden soll.

I.

Clavin.

Das Clavin ist eine schön kristallisierende Substanz. Sie scheidet sich aus heißgesättigter Lösung in 75 prozentigem Weingeist in 6—8 mm langen Nadeln ab, die so sehr den Eindruck eines einheitlichen Stoffes machen, daß es bei ihrem Anblick schwer fällt, an ein bloßes Gemenge zu denken. Im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen rasch erhitzt schmilzt das Clavin bei 262—263^{0}. Die wäßrige Lösung des Clavins reagiert neutral. Bei oberflächlicher Betrachtung erinnert das Clavin namentlich durch seine Sublimierbarkeit unter Entwicklung eines Geruches nach Amylamin sowie in seinem Verhalten zu den verschiedensten Lösungsmitteln so sehr an das allbekannte und so weit verbreitete Leucin, daß eine Verwechslung mit diesem ein verzeihlicher Irrtum sein würde. Wie bereits in der zweiten meiner oben zitierten Abhandlungen gezeigt[2]) wurde, läßt sich das Clavin sehr leicht in zwei Bestand-

---

1) Vahlen, Über einen neuen wirksamen, wasserlöslichen Bestandteil des Mutterkorns. Deutsche med. Woch. 1905, No. 32. — Clavin, Ein neuer Mutterkornbestandteil. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1906. Bd. 55. S. 131.

2) l. c. S. 138.

teile zerlegen und zwar durch Darstellung der Kupferverbindungen. Schüttelt man eine wäßrige Clavinlösung mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd, mit oder ohne Anwendung von Wärme und filtriert, so erkennt man an dem tief blau gefärbten Filtrat, daß ein Kupfersalz in Lösung gegangen ist. Beim Eindampfen dieser Lösung kristallisiert dieses Kupfersalz in blauen Blättchen. Man erhält aber stets nur einen Teil, annähernd etwa die Hälfte des angewandten Clavins in Form dieses löslichen Kupfersalzes. Der andere Teil des Clavins, dessen Kupfersalz in kaltem Wasser unlöslich ist, bleibt in dem hellblauen Kupferschlamm zurück. Dieses unlösliche Kupfersalz erhält man, wenn man eine konzentrierte Clavinlösung mit gesättigter Kupferacetatlösung aufkocht. Es bildet sich alsbald ein beim Abkühlen noch zunehmender hellblauer Niederschlag, der abfiltriert etwa auch die Hälfte des angewandten Clavins ausmacht. Aus beiden Kupfersalzen kann man die organischen Substanzen nach Entkupfern mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen der Lösungen in schönen Kristallen erhalten. So leicht es auch war, das Clavin im großen und ganzen in seine Komponenten zu zerlegen, so außerordentlich schwierig war es, jeden einzelnen Bestandteil, namentlich den mit dem löslichen Kupfersalz im Zustande vollkommenster Reinheit zu erhalten; denn ein jeder hält hartnäckig einen geringen Anteil des anderen als Verunreinigung zurück. Überdies scheinen die Kupfersalze die Neigung zu haben, molekulare Verbindungen miteinander einzugehen. Schließlich gelang es aber doch beide Clavinbestandteile vollkommen voneinander zu sondern. Es wurde festgestellt, daß der eine Leucin ist, der andere eine basische Substanz, die wegen ihrer Fähigkeit, Kupferhydroxyd zu lösen, zunächst und so zu sagen vorläufig auch als Säure bezeichnet worden war. Gewiß ein leicht verzeihlicher Irrtum. Das Clavin ist also das Salz einer Aminosäure (Leucin) mit einer Base, darum aber doch nicht weniger eine einheitliche Substanz und kein Gemenge.

Während ich mit meinen Untersuchungen beschäftigt war, erschien eine Arbeit von Barger und Dale[1]). In dieser stellte Barger die merkwürdige Behauptung auf, daß mein Clavin nichts weiter sei als verunreinigtes Leucin. Und zwar soll diese Verunreinigung Asparaginsäure sein. Aus dieser Behauptung geht jedenfalls das hervor, daß Barger das Clavin nicht identisch mit

1) G. Barger and H. H. Dale. Ergotoxine and some other constituents of ergot. Bio-Chemical Journal 1907. Vol. II. 240. Für den chemischen Teil bezeichnet sich Barger, für den physiologischen Dale als verantwortlich.

Leucin hält, sondern auf Grund der elementaren Zusammensetzung und der übrigen Eigenschaften des Clavins, die der englische Autor mit meinen Angaben übereinstimmend fand, einen deutlichen Unterschied von Leucin feststellen konnte. Aber die Annahme, Clavin wäre nichts weiter als ein Gemenge von Leucin und Asparaginsäure war eine willkürliche, durch Versuche nicht genügend gestützte Vermutung. Die Unrichtigkeit der Bargerschen Behauptung kann mit einem Reagensglasversuch bewiesen werden, mit einem einzigen. Lösungen von Asparaginsäure geben mit salpetersaurem Quecksilberoxydul einen Niederschlag. Eine konzentrierte Clavinlösung, mittelst Salpetersäure dargestellt, gibt mit salpetersaurem Quecksilberoxydul keinen Niederschlag. Damit ist ein für alle Mal die Behauptung, Clavin sei weiter nichts als ein Gemenge von Leucin und Asparaginsäure aus der Welt geschafft. Übrigens hätte Barger schon aus einem anderen Grunde nicht gerade auf die Asparaginsäure als möglichen Bestandteil meines Clavins verfallen dürfen; denn, wie schon gesagt, ist der neben dem Leucin vorhandene Bestandteil des Clavins dadurch ausgezeichnet, daß er ein lösliches Kupfersalz bildet. Das asparaginsaure Kupfer ist zwar in heißem Wasser löslich, in kaltem aber so wenig, daß diese Eigenschaft zur Isolierung und Reindarstellung benutzt wird.

Es ist bereits in einer früheren Abhandlung darauf hingewiesen worden, daß das Clavin durch keines der gebräuchlichen Alkaloidreagentien gefällt wird. Das gilt nun natürlich auch ohne weiteres für den basischen Bestandteil des Clavins. Diese Clavinbase wird überhaupt durch nichts gefällt. Ich habe unzählige Versuche angestellt, irgendeine unlösliche Verbindung dieser Clavinbase aufzufinden, denn es wäre dadurch ihre Isolierung und Reindarstellung außerordentlich erleichtert und beschleunigt worden. Aber alle Bemühungen waren umsonst. Es hätte nun keinen Sinn, sämtliche vergebliche Versuche hier anzuführen. Ich will nur die wichtigeren Reagentien, die mit der Clavinbase keine Fällung geben, nennen, weil dadurch gewisse Substanzen, mit denen irgendjemand sie zu identifizieren geneigt sein möchte, von vornherein ausgeschlossen werden können. Nachdem einmal die vollkommen willkürliche Behauptung von der Anwesenheit der Asparaginsäure im Clavin aufgestellt worden ist, soll jeder weiteren Vermutung ähnlicher Art sogleich der Boden entzogen werden. Der nächste Verwandte der Asparaginsäure ist ihr Amid, das Asparagin. Dieses wird durch salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt.

Eine konzentrierte Clavinlösung gibt keinen Niederschlag damit. Dadurch ist gleichzeitig die Anwesenheit von Glutaminsäure ausgeschlossen, die sich zu salpetersaurem Quecksilberoxyd ebenso verhält wie Asparagin.

Folgende Alkaloidreagentien gaben mit Clavinlösungen keine Niederschläge:

Phosphorwolframsäure mit Schwefelsäure. Damit sind die Diaminosäuren, Pyrrolidincarbonsäure und viele andere im Tier- und Pflanzenreiche vorkommende Stoffe ausgeschlossen.

Phosphormolybdänsäure, Platinchlorid, Goldchlorid, Quecksilberchlorid, Jod-Jodkali und Jodquecksilber-Jodkali mit Schwefelsäure. Gerbsäure, Picrinsäure, Silbernitrat mit oder ohne Zusatz von Ammoniak, Bleiacetat und Bleiessig mit oder ohne einige Tropfen Ammoniaks.

Ich gehe nun zur Trennung der beiden Clavinbestandteile und ihrer Beschreibung im einzelnen über. Wie oben gesagt, gelingt es nicht, durch einmalige Behandlung einer Clavinlösung sei es mit Kupferhydroxyd oder mit Kupferacetat und Zerlegung des löslichen Kupfersalzes mit Schwefelwasserstoff sogleich vollkommen reine Clavinbase zu erhalten. Man muß die Überführung in das Kupfersalz wiederholen. Dabei ist die Anwendung des Kupferacetates dem Kupferhydroxyd vorzuziehen, auch abgesehen davon, daß dann die zeitraubende Arbeit wegfällt, frisch gefälltes Kupferhydroxyd darzustellen und was durchaus notwendig ist, es vollkommen rein zu waschen. Es ist folgendermaßen zu verfahren. Eine gesättigte Clavinlösung wird mit überschüssiger gesättigter Kupferacetatlösung gekocht und nach dem Abkühlen der hellblaue Niederschlag des Leucinkupfers abfiltriert. Das dunkelblaue Filtrat läßt man nach dem Entkupfern mit Schwefelwasserstoff zur Trockne verdampfen, löst den stets schön kristallisierten Rückstand in Wasser, kocht wieder mit gesättigter Kupferacetatlösung u. s. f. Diese Prozedur wird so lange wiederholt, bis eine Probe des erhaltenen Präparates keinen Niederschlag mit Kupferacetat mehr gibt. Für diese Probe löst man 0,05 g der Substanz in 0,75 ccm Wasser und fügt einige Tropfen einer Kupferacetatlösung hinzu, die durch Auflösen von 1 Teil kristallisiertem Kupferacetat in 14 Teilen Wasser dargestellt ist, und kocht einmal auf. Tritt kein Niederschlag mehr auf, so ist die gesamte Kristallmasse zur Verjagung der Essigsäure mit Salzsäure einzudampfen. Aus dem schön kristallisierten Hydro-

chlorid der Clavinbase wird diese durch Schütteln der wäßrigen Lösung mit frisch gefälltem Silberoxyd in Freiheit gesetzt. Dabei verschwindet ein ev. noch anhaftender Rest von Leucin in den Silberschlamm, denn die Silberverbindung des Leucins ist schwer löslich in kaltem Wasser. Man stellt sich das Silberoxyd durch Fällen einer Silbernitratlösung mit heiß gesättigtem Barytwasser dar. Das Silberoxyd ist dann mit heißem Wasser so lange auszuwaschen bis nicht nur eine Probe des Filtrats sondern auch des Silberoxyds in etwas Salpetersäure gelöst mit Schwefelsäure keine Spur eines Niederschlages mehr gibt. Die konzentrierte wäßrige Lösung des Hydrochlorids der Clavinbase wird mit einem Überschuß des Silberoxyds versetzt, gründlich geschüttelt, etwas erwärmt und nach dem vollkommenen Erkalten filtriert. Das Filtrat, durch Schwefelwasserstoff vom Silber befreit, hinterläßt beim Eindampfen die Clavinbase in schönen Kristallen. Es sind meist sechsseitige Prismen oder Blättchen. Sie können aus heißem Weingeist umkristallisiert werden. Die konzentrierte wäßrige Lösung der Clavinbase reagiert neutral. Im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen erhitzt, schmilzt die Clavinbase nach vorhergegangenem Sintern bei 258—260°. Ihr Schmelzpunkt weicht also nicht wesentlich von dem des Clavins ab, der bei 262—263° liegt. Die Clavinbase sublimiert ebenso wie das Clavin und auch das Verhalten zu Lösungsmitteln ist bei beiden Substanzen im großen und ganzen dasselbe.

Der Clavinbase kommt auf Grund der elementaren Zusammensetzung die empirische Formel zu: $C_5H_{11}O_2N$.

0,1535 g Substanz gaben 0,2865 g CO_2
und 0,1360 g H_2O
0,2269 g Substanz gaben 0,4248 g CO_2
0,1971 g H_2O
0,1510 g Substanz gaben 15,5 ccm N bei 15° und 748 mm Barometer.

Es wurde also gefunden:

	C	H	N
1.	50,90	9,84	—
2.	51,06	9,65	—
3.	—	—	11,80

Die Formel $C_5H_{11}O_2N$ verlangt: C 51,26 Proz.; H 9,40 Proz. N 11,96 Proz.

Die Kupferverbindung der Clavinbase entsteht beim Schütteln der wäßrigen Lösung mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd und

scheidet sich beim Eindampfen der blauen Lösung in dunkelblauen Kristallblättchen aus. Diese sind außer in Wasser in heißem Weingeist und in Methylalkohol löslich.

0,2059 g Substanz gaben 0,0544 g CuO = 21,11 Proz. Cu.

Die Formel $(C_5H_{10}O_2N)_2Cu$ verlangt 21,50 Proz. Cu.

Der zweite Bestandteil des Clavins ist, wie schon gesagt, Leucin, und zwar das weitverbreitete l-Leucin. Man stellt es am besten aus dem unlöslichen Kupfersalz dar, das man durch Fällen der Clavinlösung mit Kupferacetat gewinnt. Dieser Niederschlag ist meist mit dem Kupfersalz der Clavinbase verunreinigt. Man kann dieses dem Leucinkupfer mit heißem Weingeist oder Methylalkohol entziehen. Man erhält so ein hellblaues Pulver, das aus mikroskopischen Kristallblättchen zusammengesetzt ist.

0,1377 g gaben 0,0332 CuO = 19,26 Proz. Cu

$(C_6H_{12}O_2N)_2Cu$ verlangt 19,65 Proz. Cu.

Das durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine Aufschwemmung des Kupfersalzes in Wasser und Eindampfen des Filtrats erhaltene Leucin stellte eine atlasglänzende Kristallmasse dar, die durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt werden konnte. Die Substanz sublimierte unter Entwicklung eines Geruchs von Amylamin, benetzte sich schwer mit Wasser, löste sich aber darin. Im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen rasch erhitzt schmolz sie bei 287—289°. E. Fischer[1]) fand den Schmelzpunkt seines Leucins bei 293—295° (corr.).

0,2034 g Substanz gaben 0,4094 Kohlensäure
und 0,1867 Wasser.

Es wurden also gefunden:

54,89 Proz. C und 10,20 Proz. H.

Leucin $C_6H_{13}NO_2$ verlangt:

55,0 Proz. C und 9,9 Proz. H.

Die Ermittlung der spezifischen Rotation in salzsaurer Lösung mittelst des Wildschen Polaristrobometers gab folgende Werte: 1,0330 g in 20prozentiger Salzsäure gelöst drehten bei einem Volumen der Lösung von 20 ccm in einer Schicht von 2 Dezimeter $\alpha = + 1^0\ 44'$. Daraus berechnete sich die spezifische Rotation $[\alpha]_D = + 16,77$. Von verschiedenen Autoren wurde für 4—5prozentige Lösungen des Leucins in 20prozentiger Salzsäure gefunden $[\alpha]_D = + 17,5—17,8$.

1) E. Fischer. Spaltung racemischer Aminosäuren etc. Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft. Bd. XXXIII (1900) 2373.

Das Clavin ist also die Verbindung einer Aminosäure (Leucin) mit einer schwach basischen Substanz von der Zusammensetzung $C_5H_{11}O_2N$. Über die Konstitution dieser Base kann ich Bestimmtes nicht aussagen. Da sie keine Carboxylgruppe enthält muß ihre Fähigkeit Metalloxyde zu lösen, wohl auf der Anwesenheit eines Phenolhydroxyls beruhen. Da es mir nicht gelungen ist, eine Kupferverbindung der Clavinbase mit mehr als einem Äquivalent Kupfer darzustellen, darf man wohl annehmen, daß das zweite Sauerstoffatom nicht auch in einem Phenolhydroxyl, sondern in einer anderen Bindungsform enthalten sei, möglicherweise als Alkoholhydroxyl. Über die Anzahl der Hydroxyle und die Anwesenheit einer Amin- resp. Imingruppe konnte man durch die Resultate der Benzoylierung Aufschluß erwarten. In der Tat wurde durch Lösen von Clavin resp. der Clavinbase in starker Natronlauge und Schütteln mit Benzoylchlorid ein in überschüssiger Ätzalkalilauge unlöslicher Niederschlag erhalten, der auch in Kristallen übergeführt werden konnte. Seine weitere Untersuchung und Analyse ergab Anhaltspunkte für die Annahme, daß hier ein Gemisch verschiedener (Mono- und Di-) Benzoylprodukte vorgelegen hat. Es ist zur Genüge bekannt, wie schwierig die vollkommene Trennung eines solchen Gemenges sein kann. Ich verzichte daher vorläufig auf eine genaue Wiedergabe der bisher gewonnenen Daten. Nachdem es mir gelungen ist, eine größere Menge vollkommen reiner Clavinbase zu beschaffen, werde ich die Studien dieser Substanz nach den verschiedensten Richtungen erneut in Angriff nehmen. Hier mag nur noch darauf hingewiesen werden, daß man sich von der Eigenschaft der Clavinbase mit starker Natronlauge und Benzoylchlorid geschüttelt einen in überschüssiger Natronlauge unlöslichen Niederschlag zu geben, sich durch einen leicht anzustellenden Reagensglasversuch mit Clavin überzeugen kann. Damit ist aber die basische (oder besser ausgedrückt die nicht saure) Natur des neben dem Leucin im Clavin enthaltenen Bestandteils sogleich in überzeugender Weise dargetan, ohne daß man sich erst der Mühe zu unterziehen braucht, die Clavinbase rein darzustellen. Ich lege Wert darauf, ausdrücklich festzustellen, daß meine Behauptungen, erstens im Clavin ist keine Asparaginsäure, wie Barger angab, enthalten und zweitens der im Clavin an Leucin gebundene zweite Bestandteil ist überhaupt keine Säure, durch zwei einfache Reagensglasversuche sogleich bestätigt werden können.

Die Reaktionen, durch die sich die drei Substanzen, das

Clavin, das Leucin und die Clavinbase voneinander unterscheiden, sind folgende:

I. Clavin:

1) Eine wäßrige Lösung gibt mit Kupferacetat gekocht, einen hellblauen Niederschlag.

2) Mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd geschüttelt gibt sie ein dunkelblaues Filtrat.

3) Mit starker Natronlauge und Benzoylchlorid geschüttelt gibt sie einen Niederschlag.

II. Leucin: gibt die erste Reaktion, die zweite und dritte nicht.

III. Clavinbase: gibt die erste Reaktion nicht, wohl aber die zweite und dritte.

Nach den in dieser Abhandlung angeführten Analysen, wonach die beiden Bestandteile des Clavins die Zusammensetzung haben: $C_6H_{13}O_2N$ und $C_5H_{11}O_2N$, muß dem Clavin die empirische Formel $C_{11}H_{24}O_4N_2$ zugeschrieben werden, statt der in meiner ersten Arbeit angegebenen Formel $C_{11}H_{22}O_4N_2$. Die erste Formel verlangt 9,6 Proz. H, die zweite 8,9 Proz. H. Die früher mitgeteilten Analysen[1]) hatten im Mittel ergeben 9,32 Proz. H.

Alle drei Körper, Clavin, Leucin und die Clavinbase sind durch ihr Verhalten zu Lösungsmitteln, ihre Sublimierbarkeit und selbst ihre Kristallform einander so ähnlich, daß es große Schwierigkeit verursacht hat, sie als besondere Stoffe zu erkennen. Namentlich die Isolierung der Clavinbase, die keine schwer lösliche und leicht isolierbare Verbindung gibt, war die Quelle vieler Mißhelligkeiten. Auch die oben angegebene Gewinnungsmethode ist umständlich und mit Substanzverlust verbunden. Aber alle Bemühungen, ein besseres Verfahren aufzufinden, sind trotz großer Verschwendung von Zeit und Material bisher vergeblich gewesen.

Es ist nach allem leicht einzusehen, daß eine Verwechslung von Clavin und Leucin leicht vorkommen kann. Die Behauptung Bargers, Clavin sei nichts anderes als verunreinigtes Leucin konnte mich daher nicht überraschen. Noch vor der Veröffentlichung meiner ersten Abhandlung über das Clavin war dies demselben Mißtrauen begegnet. Als ich das Clavin der industriellen Darstellung übergeben wollte und zu diesem Zweck mit einer der angesehensten chemischen Fabriken in Verbindung trat, wurde mir die Antwort zu teil, daß nach angestellter Prüfung das Clavin kaum etwas anderes als Leucin sei. Viele Jahre vorher dürfte

1) Vahlen, Clavin etc. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 55. 137.

Buchheim[1]) das Opfer des gleichen Irrtums geworden sein. Er führte in einer Abhandlung als ein nebensächliches Ergebnis seiner Untersuchungen die Anwesenheit von Leucin im Mutterkorn an. Aber dieses angebliche Leucin wurde nur durch seine Kristallform, seine Löslichkeit, die Sublimierbarkeit unter Entwicklung eines Geruches nach Amylamin und die bekannte Scherersche Reaktion charakterisiert, aber weder sein Verhalten zu Kupferhydroxyd resp. Kupferacetat geprüft, noch eine Analyse ausgeführt, noch Bestimmungen des Schmelzpunktes oder der spezifiischen Rotation. Das Verfahren, durch das Buchheim Leucin aufgefunden hat, läßt kaum einen Zweifel darüber aufkommen, daß er mein Clavin in Händen, aber für Leucin gehalten hat.

Die Entdeckung des Clavins vollzog sich durchaus nicht so, daß ich etwa wie Buchheim zufällig eine kristallisierte Substanz auffand, die ich trotz ihrer Ähnlichkeit mit Leucin durch subtilere Untersuchung als durchaus verschieden von diesem erkannt und dann auf ihre physiologische Wirkung geprüft hätte. Vielmehr war die Wirkung des Clavins bereits aufgefunden, lange bevor ich zu der so einfachen Art der Darstellung gelangte und zur weiteren chemischen Untersuchung schritt. Da das Clavin irgendwelche anderen besonders auffälligen physiologischen Wirkungen nicht besitzt als diejenige auf den Uterus, hat mir allein diese als Wegweiser bei der Auffindung der Substanz gedient.

Ich habe in meiner ausführlicheren Abhandlung über Clavin eine größere Reihe mit allen Einzelheiten beschriebener Tierversuche angeführt, die die Wirkung des Clavins in unzweideutiger Weise demonstrierten. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen, daß im ganzen noch mehr derartiger Versuche von mir ausgeführt worden sind. Andrerseits habe ich aber auch nicht verschwiegen, daß sich in einem Falle das Clavin als vollkommen unwirksam erwiesen hatte, ohne daß die geringste Erklärung für diesen Mißerfolg aufgefunden werden konnte. Aber ich glaubte nicht, daß dieser eine Versuch, in dem sich das Clavin wirkungslos erwies, mich verpflichte, alle meine übrigen Beobachtungen mit positivem Ergebnis als auf Zufall oder Täuschung beruhend anzusehen. Überdies war ich in der Lage, in meinen beiden Abhandlungen auf eine Reihe klinischer Erfahrungen hinzuweisen, in denen das Clavin die von mir angegebene Wirkung auf den Uterus in überzeugender Weise zur Geltung gebracht hatte. Diese Beobachtungen der Clavin-

1) Buchheim, Über die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1875, III, 10.

wirkung am Menschen halte ich auch im Sinne eines pharmakologischen Experiments für besonders beweiskräftig. Alle unsere gebräuchlichen Versuchstiere weichen in dem Bau ihres Uterus und in ihrem Geburtsmechanismus wesentlich von den menschlichen Einrichtungen ab. Die einzigen Säuger, deren Gebärmutter mit der menschlichen verglichen werden kann, sind die Affen. Nun ist aber diejenige Mutterkornwirkung, die in einer deutlichen Kontraktion der Gebärmutter besteht, ohne daß eine der anderen, giftigen Wirkungen der Droge zur Geltung kommt, in aller Schärfe und Sicherheit nicht nur beim Menschen entdeckt worden, sondern es blieben die klinischen Beobachtungen lange Zeit die einzigen Beispiele einer solchen Wirkung.. Diese Wirkung am Menschen war längst allgemein anerkannt, das Mutterkorn in mehrere Pharmakopoeen aufgenommen und als wertvolles Arzneimittel von vielen Geburtshelfern und Frauenärzten empfohlen, ehe man anfing, entsprechende Tierversuche anzustellen. Die ersten sind von Dietz[1]) ausgeführt worden. Ich habe sie in meiner zweiten Abhandlung über Clavin angeführt und mit dem Urteil begleitet, daß sie für sich allein ohne jene vielfältige klinische Erfahrung schwerlich überzeugend gewirkt und der Einführung des Mutterkorns in die Geburtshilfe Vorschub geleistet hätten. Die Exaktheit der klinischen Beobachtung über die Clavinwirkung, soweit es sich nur um die klare und unzweideutige Feststellung der Uteruskontraktionen handelt, nicht etwa um eine genaue physiologische Analyse ihres Zustandekommens, die natürlich nur durch Tierversuche geschehen kann, halte ich dem pharmakologischen Experiment nicht nur gleichwertig, sondern sogar überlegen. Die nach Applikation von Clavin beim Menschen bewirkten Uteruskontraktionen können gleichzeitig durch die aufgelegte Hand des beobachtenden Arztes wie durch die Angabe der Kreißenden bezüglich Frequenz, Dauer und Stärke genau registriert werden und zwar durch mindestens zwei voneinander unabhängige Beobachter. Es ist unverständlich, wie hier ein erheblicher Irrtum sich einschleichen könnte. Nachdem nun das Clavin in einer stattlichen Zahl von Tierversuchen und Beobachtungen am Menschen deutliche Uteruskontraktionen hervorgerufen hat, ist für mich diese spezifische Wirkung endgültig erwiesen. Es ist mir unbegreiflich, wie Dale[2]) auf Grund einiger Tierversuche mit angeblichem Mißerfolg das Clavin schlechthin für unwirksam erklären konnte. Dale ist zu

1) W. Dietz. Versuche über die Wirkungen des Mutterkors auf den tierischen Organismus etc. Tübingen 1831. S. 122—129.

2) Barger and Dale, Bio-Chemical Journal, Vol. II. (1907) S. 289—201.

seinem abfälligen auf so mangelhafter experimenteller Grundlage beruhenden Urteil wohl durch die Angabe Bargers ermutigt worden, daß das Clavin nichts weiter als ein Gemenge von Leucin und Asparaginsäure sei. Aber diese Meinung wird in dieser Abhandlung unwiederbringlich widerlegt. Wie verhält es sich nun mit den beiden eingehender beschriebenen Tierversuchen Dales, in denen das Clavin sich als unwirksam erwiesen haben soll? Zuvörderst sei bemerkt, daß ich die weitaus größte Zahl meiner Tierversuche an Kaninchen angestellt habe. Mehrere Gründe haben mich dazu veranlaßt. Erstens kann man Kaninchen zu jeder Jahreszeit im trächtigen Zustand erhalten, während Hunde und Katzen an bestimmte Monate gebunden sind. Zweitens sind Kaninchen gegen die Uteruswirkungen des Mutterkorns besonders widerstandsfähig, positive Ergebnisse an diesen Tieren also um so mehr überzeugend. Drittens aber hat sich ergeben, daß für die Versuchsanordnung, die ich bevorzugte, Kaninchen brauchbarer als speziell Katzen sind. Beobachtet man laparotomierte Kaninchen im erwärmten Kochsalzbade, so sieht man entweder gleich nach der Operation oder einige Zeit darnach spontane Uterusbewegungen auftreten, die meistens im Verlauf von 10—20 Minuten aufhören oder doch außerordentlich schwach werden. Diesen Zustand der Ruhe muß man abwarten, ehe man die zu prüfende Substanz injiziert, da man sonst Gefahr läuft, spontane Uterusbewegungen für Wirkungen jener Substanz zu halten. In allen von mir beschriebenen Versuchen wurde auf diesen Punkt die peinlichste Rücksicht genommen. Es ist mir allerdings auch vorgekommen, daß ohne jede begreifliche Ursache eine hinreichende Beruhigung der Gebärmutter auch geraume Frist nach der Operation nicht eintrat, sondern die spontanen Bewegungen mit unverminderter oder sogar verstärkter Kraft fortdauerten. Aber dann wurde eben auf die Anstellung eines Versuches mit Clavin einfach verzichtet. Haben aber einmal etwa 20 Minuten lang nach vollendeter Operation bei den im Kochsalzbade bei gleicher Temperatur und sonst gleichen Bedingungen gehaltenen Tieren die spontanen Bewegungen des Uterus aufgehört, so sind einige Zeit nach Injektion einer Substanz auftretende Kontraktionen des Uterus mit absoluter Sicherheit als Wirkungen dieser Substanz anzuerkennen. In diesem Punkte ist ein Irrtum nicht möglich. Nie kommt es vor, daß wenn erst einmal der Uterus zur Ruhe gekommen ist und in diesem Zustand 20 Minuten verharrt hat, bei sonst gleichen Bedingungen, unter denen sich das Tier befindet, plötzlich heftige spontane Bewegungen des Uterus einsetzten. Ich habe das nie gesehen.

Auch Jacobj[1]) hat seinerzeit im Schmiedebergschen Institut mit seinen Mutterkornsubstanzen Versuche in derselben Weise an laparotomierten Tieren ausgeführt, ohne daß er selbst über die Unzulänglichkeit dieser Methode sich geäußert noch von anderer Seite Einwendungen erfahren hätte. In ähnlicher Art sind ja auch seit bald 40 Jahren zahlreiche Versuche über die Bewegungen des Darms angestellt worden. Niemand hat es gewagt, die so gewonnenen physiologischen Anschauungen von z. T. prinzipieller Bedeutung wegen Bedenklichkeiten der Methode als fragwürdig oder gar hinfällig zu bezeichnen.

Ich habe also die Mehrzahl meiner Versuche an Kaninchen ausgeführt. Bei Katzen soweit die allerdings geringe Anzahl meiner diesbezüglichen Versuche ein allgemeines Urteil gestattet, kommt eine erhebliche Verminderung der spontanen Uterusbewegungen viel weniger leicht und rasch zustande als bei Kaninchen. Damit soll nicht gesagt sein, daß Katzen zu dieser Art von Versuchen überhaupt ungeeignet seien, ich habe ja selbst entsprechende Experimente an diesen Tieren beschrieben. Doch sind Kaninchen für die von mir gewählte Versuchsanordnung Katzen bei weitem vorzuziehen. Da ich nun zur experimentellen Begründung der Clavinwirkung hauptsächlich laparotomierte Kaninchen gewählt habe, so müßte sich, denke ich, jeder Versuch, die Richtigkeit meiner Beobachtungen und Schlüsse zu bestreiten, sich in erster Linie auf die gleiche Versuchsanordnung und auf das gleiche Versuchstier stützen. Ist es doch an sich kaum zu begreifen, daß man sich des gewöhnlichsten und im trächtigen Zustand am leichtesten zu beschaffenden Versuchstieres, des Kaninchens entschlägt, um sich zu den Experimenten eines Tieres wie die Katze zu bedienen, die in jedem Falle unbequemer nnd zu dem hier in Betracht kommenden Zweck höchstens zweimal im Jahr und dann noch schwer zu beschaffen ist. Die beiden Versuche, die Dale genügt haben, um ein vernichtendes Urteil über mein Clavin abzugeben, sind an Katzen angestellt. In dem ersten Versuch wurde einer trächtigen Katze von 3 Kilo im 37° warmen Kochsalzbade das Abdomen geöffnet und dann 0,07 g Clavin intravenös injiziert. Vom Augenblicke des Bauchschnittes bis zur Claviniinjektion waren 17 Minuten verstrichen und 4 Uteruskontraktionen protokolliert worden, deren längste eine Dauer von 30—45 Sekunden hatte. Im Verlauf von 19 Minuten nach Vollendung der Claviniinjektion wurden 11 Uteruskontraktionen protokolliert, deren längste mehr als eine Minute

1) Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39. (1897) S. 129.

dauerte. Weiter wurden die Uteruskontraktionen nicht notiert, sondern der fernere Verlauf des Experimentes dahin resümiert, daß nach der Clavininjektion die Uteruskontraktionen zwar ein wenig häufiger (though rather more frequent, wie mir scheinen will ein etwas sehr vorsichtiger Ausdruck im Hinblick auf die Steigerung der Frequenz, wenigstens für die Zeit der genauen Protokollierung, um mehr als das Doppelte) aber dafür weniger kräftig als vorher gewesen seien. Nun meine ich, daß wer auch nicht geneigt sein sollte, mit mir in diesem Katzenversuch eine Bestätigung der von mir behaupteten Wirksamkeit des Clavins zu finden, doch nimmermehr darin einen schlagenden Beweis für das Gegenteil erblicken kann. Das gleiche gilt vom zweiten Versuch Dales. Es wurde ebenfalls eine trächtige Katze im erwärmten Kochsalzbade laparotomiert. Der Uterus schrieb seine Bewegungen in einer Kurve auf. Über die Art der Übertragung, namentlich über den Punkt der Gebärmutter, von dem aus sie erfolgte, wurde von Dale nichts Näheres angegeben. Und doch wäre dies im vorliegenden Falle besonders wünschenswert gewesen. Die einzelnen Teile des trächtigen tierischen Uterus ziehen sich niemals gleichzeitig zusammen, ja, es kann, wovon ich mich durch viele Versuche (an Kaninchen) überzeugt habe, ein einzelner Foetalsack die kräftigsten Kontraktionen ausführen, während alle übrigen in vollkommener Ruhe verharren oder nur mit mäßiger Lebhaftigkeit sich bewegen. Daß sämtliche Foetalsäcke gleichzeitig und gleich stark tätig sind, kommt überhaupt kaum vor. Es wäre dies für die Ausstoßung der Früchte auch im höchsten Grade ungünstig. Ferner habe ich oft beobachtet, wie der Cervix des Uterus sich kontrahierte, ohne daß die geringste Bewegung an irgend einem Foetalsack wahrzunehmen war und umgekehrt. Aus diesen Umständen ergibt sich aber doch, daß man mit einer einzelnen Kurve niemals die Tätigkeit des gesamten Uterus in befriedigender Weise zum Ausdruck bringen kann. Jedenfalls gilt dies uneingeschränkt für den trächtigen Uterus im natürlichen Zusammenhang mit seiner Umgebung. Es kann sich ereignen, daß gerade derjenige Teil des Uterus, sei es nun der Cervix oder ein Uterushorn oder ein beliebiger Foetalsack, dessen Bewegung in eine Kurve übersetzt wird, von einer Wirkung, die dieses Organ zu einer deutlichen Steigerung seiner Tätigkeit anreizt, ganz unberührt bleibt oder nur wenig betroffen wird, die verzeichnete Kurve in ihrem weiteren Verlaufe demnach nichts von den Veränderungen in dem Gesamtorgan wiedergibt. Darum habe ich selbst, woran ich anfangs natürlich auch gedacht habe, denn eine periodische Bewegung in einer Kurve

zu verzeichnen, bietet heute keine Schwierigkeiten mehr, auf eine Reproduktion der beobachteten Uteruskontraktionen in Kurven verzichtet. Aus den erörterten Gründen ist es mir aber auch unmöglich, aus dem Anblick der von Dale wiedergegebenen Kurve die Überzeugung zu gewinnen, daß in diesem Katzenversuch das injizierte Clavin unwirksam gewesen sein müßte. Aber wären selbst diese beiden Versuche Dales vollgültige Zeugnisse für das Versagen der von mir erwiesenen Clavinwirkung, so würden damit doch nicht alle von mir und anderen gemachten Beobachtungen aus der Welt geschafft sein. Im allgemeinen besteht doch die Meinung zu recht, daß Beobachtungen mit positivem Ergebnis mit Anspruch auf größere Beweiskraft aufzutreten berechtigt sind als solche mit negativem.

Nach Dale hat Kehrer[1]), der den beiden englischen Autoren die vollkommen in der Luft schwebende Behauptung, mein Clavin sei nichts anderes als mit Asparaginsäure verunreinigtes Leucin nachschreibt, als eine, dann freilich selbstverständliche Konsequenz, dem Clavin jede spezifische Wirkung auf den Uterus abgesprochen. Um die unrichtige Angabe Dales zu bestätigen, scheint Kehrer ein einziger Versuch an der laparotomierten Katze genügt zu haben. Ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die oben gegen Dale erhobenen Einwürfe zu verweisen. Anders verhält es sich mit Kehrers Versuchen am abgeschnittenen in Ringerscher Lösung suspendierten Horn des nicht trächtigen Katzenuterus. In solchen Versuchen fand Kehrer das Clavin in der Mehrzahl der Fälle unwirksam. Das mag richtig sein. Aber was folgt daraus? Nichts weiter als daß das abgeschnittene Horn des nicht trächtigen Katzenuterus sich anders verhält als der unverstümmelte trächtige Uterus speziell von Kaninchen und Menschen. Aus Kehrers Versuchen aber das Urteil abzuleiten, daß alle von mir und anderen beobachteten Wirkungen des Clavin auf den in natürlichem Situs befindlichen trächtigen Uterus von Kaninchen und Menschen auf Täuschung oder Zufall beruhen müßten, für eine solche Schlußfolgerung ist mir auch nach langem und anstrengendem Nachdenken ein Verständnis nicht aufgegangen.

Die spezifische Wirkung des Clavins auf den Uterus ist, worauf schon wiederholt hingewiesen wurde, außer an trächtigen Kaninchen auch an Frauen beobachtet. In meinen früheren Mit-

---

[1]) Kehrer, Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 58 (1908) 366 und Experimentelle Untersuchungen über die Mutterkornpräparate. Archiv für Gynaekologie Bd. 84, H. 4, S. 610.

teilungen sind diesbezügliche Erfahrungen aus den Kliniken von Halle[1]) und von Basel[2]) eingehend besprochen worden. Noch aus einer dritten Universitätsfrauenklinik, derjenigen von Straßburg i. E. (Direktor: Prof. Fehling) liegen derartige Beobachtungen vor. Sie sind von Erhard[3]) beschrieben. Das Clavin war in subkutanen Dosen von 0,01—0,02 g in 12 Fällen während der Geburt angewandt worden. In allen Fällen, ohne eine einzige Ausnahme, trat eine unzweideutige Wirkung auf den Uterus ein. Sie setzte 5—10 Minuten nach der Injektion ein und hielt durchschnittlich 1 1/2 Stunden an. In derselben Arbeit finden sich Versuche mit einem Spasmotinpräparat beschrieben, das von Jacobj selbst der Klinik geliefert worden war. Es wurde in 10 Fällen während der Geburt angewandt und zwar in Dosen von 0,02 g subkutan. Von diesen 10 Fällen erwies sich das Spasmotin in 6 Fällen absolut unwirksam. Von den restierenden 4 Fällen, in denen es wirksam schien, würden bei etwas strengerer Kritik mit Leichtigkeit noch 2 Fälle auszuscheiden sein, in denen es durchaus fraglich bleibt, ob die beobachteten Uteruskontraktionen mit Recht dem injizierten Spasmotin zugeschrieben werden dürfen, denn in einem dieser Fälle war kurz vorher eine Wendung gemacht und an einem Fuße des Kindes ein Dauerzug angebracht worden und in dem anderen traten erst eine Stunde nach der Injektion des Spasmotin Wehen auf.

Demnach scheint mir durch die klinischen Beobachtungen, die durch etwaige auf einer angeblich mangelhaften Methode meiner Kaninchenversuche beruhenden Irrtümer meinerseits doch unmöglich beeinflußt sein können, das wenigstens unzweifelhaft erwiesen zu sein, daß mein Clavin eine spezifische Wirkung auf den Uterus ausübt. Nur darüber besteht eine Verschiedenheit der Meinungen, wie weit dieser Clavinwirkung für die Verwendung in der Geburtshilfe eine praktische Bedeutung zuzuschreiben sei. Über diesen Punkt wird man erst dann ein endgültiges Urteil fällen können, wenn man das Clavin in den größten durch seine Giftigkeit noch zulässigen Dosen wird angewandt haben. Dies ist bisher nicht geschehen. Die maximalen Einzeldosen werden bei der außerordent-

---

1) Vahlen, Deutsche med. Wochenschr. 1905 Nr. 32. S. 9—11 des Separatabzuges.

2) Labhardt, Über Clavin, Münchener med. Wochenschrift 1906. Nr. 3 und Vahlen, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55 S. 162.

3) Ignaz Erhard. Über Spasmotin und Clavin etc. Inaug. Dissert. Straßburg 1906. Auf die Existenz dieser Dissertation bin ich erst im Mai 1908 aufmerksam gemacht worden.

lich geringen Allgemeinwirkung des Clavins gewiß um das Fünf- oder Zehnfache, wenn nicht noch mehr, die bisher angewandten von 0,01—0,02 g übertreffen. Es wäre sehr merkwürdig, wenn eine Substanz, die zu 0,01 g eine bestimmte Wirkung ausübt, bei der fünffachen Dosis nicht eine deutliche Steigerung dieser Wirkung aufweisen sollte.

Im Clavin sehen wir einen, in charakteristischer Weise wirksamen Stoff, die Clavinbase mit einer Aminosäure, dem Leucin zu einem neutralen Salze vereinigt. Die meisten Pflanzenbasen kommen in der Natur an eine Säure gebunden vor, entweder an die weit verbreiteten Pflanzensäuren wie Äpfelsäure oder an besondere nur in bestimmten Pflanzengattungen vorkommende Säuren, wie die Meconsäure im Opium, die Chinasäure in den Chinarinden, die Aconitsäure in den Aconitum-Arten etc. Das Vorkommen einer Aminosäure speziell des Leucins in dem natürlichen Salz einer Pflanzenbase ist bisher nicht beobachtet worden. Doch ist es nicht ausgeschlossen, daß auch sonst Aminosäuren eine ähnliche Rolle spielen wie die oben genannten Säuren.

Der Inhalt des 1. Abschnittes der vorliegenden Abhandlung kann in folgende Sätze zusammengefaßt werden: 1. Das Clavin ist das Salz einer Aminosäure (Leucin) mit einer Base. Diese Clavinbase ist der wirksame Bestandteil des Salzes. Nach den mit Clavin angestellten Versuchen muß diese Clavinbase etwas mehr als doppelt so stark wirksam sein als das Clavin. 2. Bargers Meinung, Clavin sei weiter nichts als ein Gemenge von Leucin und Asparoginsäure ist falsch. Die Abwesenheit von Asparaginsäure im Clavin läßt sich durch einen einzigen Reagenzglasversuch beweisen. 3. Die von mir bewiesene und durch klinische Beobachtuugeu von verschiedenen Seiten bestätigte spezifische Wirkung des Clavins auf den Uterus steht fernerhin außer jeder Diskussion. Alle dagegen gemachten Einwürfe sind hinfällig.

II.

Ergotinin, Hydroergotinin und Ergotoxin.

Bald nach der Veröffentlichung meiner zweiten ausführlichen Arbeit über das Clavin erschien eine inhaltsreiche Abhandlung über

das Mutterkorn von F. Kraft[1]). Bei dem vorwiegenden Interesse, das dem auf den Uterus wirkenden Bestandteil des Mutterkorns zukommt, wandte er diesem seine nächste Aufmerksamkeit zu. Überdies war ja seit Jacobj die, wie wir jetzt wissen, falsche Auffassung verbreitet, daß dieser Stoff derselbe sei, der auch die Hauptgiftwirkung des Mutterkorns, nämlich die Fähigkeit Gangrän zu erzeugen, besitzt. Somit war das Bestreben, die beiden wichtigsten Mutterkornwirkungen auf bestimmte Stoffe zurückzuführen, insofern vereinfacht, als es sich angeblich nur um einen einzigen handelte. Es sollte der fragliche Körper im Ätherextrakt des Mutterkorns enthalten und daraus durch Petroläther fällbar sein. Daß die von Jacobj in dieser Weise gewonnenen Substanzen keine chemischen Individuen seien, konnte niemandem, der die darauf bezüglichen Angaben sorgfältig las, zweifelhaft sein und war von mir wiederholt ausgesprochen worden. Kraft teilt diese Meinung und hat sie durch sorgfältige Untersuchung des Ätherextraktes aus entfettetem Mutterkorn bewiesen. Er fand darin: Mutterkornöl, gelbe Säuren, das schon von Tanret beschriebene Ergosterin und als Hauptbestandteil (ca. 40 Proz.) Alkaloide. Die gelben Säuren waren es offenbar, die den Jakobjschen Präparaten, von denen eines daher den Namen Chrysotoxin erhielt, die gelbe Farbe verliehen. Eine von diesen Säuren konnte F. Kraft in mikroskopisch feinen, zitronengelben Nadeln vom Schmelzpunkt 244 isolieren. Diese als Secalonsäure bezeichnete Substanz erwies sich als stickstoffrei und hatte die Zusammensetzung $C_{14}H_{14}O_6$. Diese wasserunlösliche Secalonsäure wurde durch Alkali unter Veränderung der Farbe in orange und rotbraun in eine neue wasserlösliche Säure verwandelt, die als zitronen- bis goldgelbes Pulver aber nicht in Kristallen erhalten werden konnte. Die übrigen gelben amorphen Säuren, die jene Secalonsäure begleiteten, waren nach Kraft wahrscheinlich Derivate, die möglicherweise erst bei der Verarbeitung des Mutterkorns entstanden waren. Nach Untersuchungen von Jaquet in Basel erwies sich die Secalonsäure und ihre Derivate als vollkommen unwirksam.

Die im Ätherauszuge enthaltenen Alkaloide gewann Kraft durch Schütteln mit einer wäßrigen Weinsäurelösung, durch die sie dem Äther entzogen wurden. Aus der sauren Lösung konnten die Alkaloide durch Soda niedergeschlagen werden. Die so gewonnene Menge von Rohalkaloid betrug für gutes Mutterkorn 0,20—0,25 Proz.

1) F. Kraft, Über Mutterkorn. Archiv der Pharmacie 1906. Bd. 244, S. 337.

Aus diesem Rohalkaloid isolierte Kraft eine schön kristallisierende Substanz, die sich mit dem schon vor langer Zeit von Tanret[1]) dargestellten Ergotinin identisch erwies. Tanret hatte angegeben, daß das Ergotinin sehr lichtempfindlich sei. Kraft fand das reine kristallisierte Ergotinin im trocknen Zustande durchaus beständig und auch durch Luft unveränderlich. Dagegen wurde es durch Erhitzen und durch chemische Agentien sehr leicht in schwarze oder grünschwarze amorphe Zersetzungsprodukte verwandelt. Neben dem Ergotinin fand Kraft ein zweites amorphes Alkaloid, das Tanret für identisch mit Ergotinin gehalten hatte. Kraft zeigte dagegen, daß dieses zweite amorphe Alkaloid durchaus von dem Ergotinin verschieden ist, aber in gewisser genetischer Beziehung zu ihm steht. Kraft fand nämlich, daß es aus dem Ergotinin durch Wasseraufnahme entsteht und gab ihm deshalb den Namen Hydroergotinin. Löste er z. B. ein Teil Ergotinin in 3 Teilen Eisessig und verdünnte auf 100 Teile mit Wasser, so befand sich nach längerem Stehen Hydroergotinin in der Lösung. Umgekehrt konnte Hydroergotinin durch Kochen mit konzentriertem Methylalkohol in Ergotinin verwandelt werden. Später ist es Kraft[2]) gelungen, das schwefelsaure Salz dieses amorphen Hydroergotinins in kristallisiertem Zustand zu erhalten. Das Hydroergotininsulfat hatte die Zusammensetzung: $(C_{35} H_{41} O_6 N_5)_2 SO_4$.

Fast gleichzeitig mit Kraft haben englische Autoren Mitteilungen über dieselben Alkaloide gemacht. Barger und Carr[3]) sowie Barger und Dale[4]) gewannen aus Mutterkorn ein wasserlösliches, amorphes Alkaloid, das sie Ergotoxin nannten. Es erwies sich seiner Zusammensetzung nach als identisch mit dem Hydroergotinin Krafts. Barger und Dale[5]) bestritten anfänglich die Angabe Krafts, daß Ergotinin und Hydroergotinin ineinander umgewandelt werden könnten. In einer späteren Arbeit von Barger und Carr[6]) wurde jedoch diese Tatsache vollauf bestätigt. Die Zu-

1) Tanret. Compt. rend. 81. 896 (1875). 86. 888 (1878). Ann. chim. phys. 17. 493. (1879).

2) F. Kraft. Kristallisiertes Hydroergotininsulfat. Archiv d. Pharmacie Bd. 245 (1907) S. 644.

3) Barger und Carr. Chemical News. 1906. 89.

4) Barger und Dale. D. Mutterkornalkaloide. Archiv der Pharmacie Bd. 244, (1906) 550.

5) Barger und Carr. The Alcaloids of Ergot. Transactions of the Chem. Society 1907. Bd. 91. 337.

6) Barger and Carr. The Alcaloids of. Ergot. Transactions of the Chemical Society. 1907 Vol. 91. S. 339.

sammensetzung beider Alkaloide wurde auf Grund von Analysen der freien Basen und einiger ihrer Salze gefunden für Ergotinin = $C_{35}H_{39}O_5N_5$ und für Hydroergotinin = Ergotoxin = $C_{35}H_{41}O_6N_5$.

Aus den Untersuchungen von F. Kraft und der genannten englischen Autoren ergibt sich demnach: 1. Daß das von ihnen isolierte kristallisierte Alkaloid identisch ist mit dem Tanretschen Ergotinin. 2. Daß, wie zuerst Kraft gezeigt hat, das kristallisierte Ergotinin und das amorphe Hydroergotinin keineswegs, wie Tanret meinte, identisch sind, daß aber diese beiden Alkaloide ineinander verwandelt werden können. 3. Daß das Hydroergotinin Krafts und das Ergotoxin Bargers die gleiche Zusammensetzung haben, weshalb sie von den genannten Autoren für identisch erklärt wurden.

Was das Cornutin Koberts betrifft, so unterschied sich seine Darstellung nur ganz unwesentlich von der Methode, die Tanret zur Darstellung seines Ergotinins angewandt hatte. Im Gegensatz zu diesem ist aber Cornutin nie kristallisiert erhalten, noch sind je Analysen mitgeteilt noch sonst irgendwelche Angaben gemacht worden, die seine Reinheit auch nur wahrscheinlich gemacht, geschweige denn garantiert hätten. Es ist demnach gar nicht daran zu zweifeln, darin stimmten Kraft und Barger sogleich miteinander überein, daß das Cornutin Koberts nichts weiter war als verunreinigtes Ergotinin Tanret, das selbst, sofern es nicht kristallisiert war, ein Gemenge von Ergotinin Kraft und Hydroergotinin Kraft darstellte.

Das Hydroergotinin erwies sich als giftig. Kraft[1]) hat in seiner Arbeit einige Tierversuche mitgeteilt, die auf seine Veranlassung von Prof. Jaquet in Basel sowohl mit Hydroergotinin wie mit Ergotinin angestellt worden sind. Folgendes waren in aller Kürze die Ergebnisse.

Hydroergotinin zu 0,01 g und 0,013 g je einem jungen Hahn injiziert, bewirkte Dunkelfärbung des Kammes und ataktischen Gang. Die Dosis von 0,013 g tötete innerhalb 24 Stunden.

Hydroergotinin zu 0,01 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert, brachte Zuckungen hervor, das Tier erholte sich aber wieder. Es bekam nach zwei Tagen wiederum 0,025 g injiziert, Zuckungen, Unruhe und Wiederholung. Vier Tage später warf das Meerschweinchen vier tote Junge.

Hydroergotinin zu 0,05 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Zuckungen, klonische Krämpfe, Uteruskontraktionen. Am anderen Tage tot. Im Bauche 4 tote Junge.

1) Kraft. C. c. S. 356 und 357.

Hydroergotinin zu 0,04 g einem trächtigen Kaninchen injiziert. Am nächsten Tage noch 0,05 g. Krepierte am dritten Tage nach Lungenentzündung, ohne geworfen zu haben.

Ergotinin zu 0,02 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Nach 24 Stunden tot. Kein Abort.

Ergotinin, dieselbe Dosis wie vorher, einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Nach 36 Stunden tot. Kein Abort.

Ergotinin zu 0,05 g einem trächtigen Meerschweinchen injiziert. Tod nach 9 Stunden unter Cyanose und Lähmung, ohne geworfen zu haben.

Das liebenswürdige Entgegenkommen des Herrn F. Kraft, dem dafür auch dieser Stelle mein herzlichster Dank ausgesprochen sein mag, gab mir Gelegenheit, mit den von ihm dargestellten Alkaloiden, Hydroergotinin und Ergotinin selbst einige Tierversuche anzustellen.

Versuch Nr. 1.

Mittelgroße Eskulenta. 0,015 g Hydroergotinin in einem Tropfen Eisessig gelöst, dann mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 20 Min. Injektion in den Rückenlymphsack.

11 Uhr noch nicht die geringste Wirkung eingetreten.

11 Uhr 12 Min. Das Tier erträgt kurze Zeit die Rückenlage, dreht sich aber auf stärkeres Zwicken in ein Bein sogleich wieder um und führt muntere und kräftige Sprünge aus.

12 Uhr derselbe Zustand.

1 Uhr, springt munter.

Das Hydroergotinin übt also auf Eskulenten eine minimale narkotische Wirkung aus. Jedenfalls ist es kein Krampfgift wie Koberts Cornutin Von diesem sollen $^{1}/_{32}$ Milligramm genügt haben, um an Fröschen heftige strichninartige Krämpfe hervorzubriugen.

Vers. Nr. 2.

Meerschweinchen von 330 g. 0,06 g Hydroergotinin in etwas Eisessig gelöst, dann mit Wasser auf 3 ccm verdünnt.

10 Uhr 45 Min. Injektion von 1 ccm (= 0,02 Hydroergotinin) unter die Rückenhaut.

11 Uhr. Es werden geringe Muskelzuckungen und schleudernde Bewegungen beobachtet. Dabei frißt das Tier an einer Rübe.

Diese geringen Muskelzuckungen werden auch hin und wieder im Verlaufe der folgenden Stunden beobachtet. Zu eigentlichen Krämpfen kommt es nicht.

Versuch Nr. 3.

Meerschweinchen von 290 g. Hydroergotininlösung in Eisessig mit Wasser verdünnt.

11 Uhr 30 Min. Subkutane Injektion von 0,05 g Hydroergotinin.

Bald darauf Krämpfe. Das Tier legt sich auf die Seite. Schwache Atmung.

1 Uhr 20 Min. Das Tier hat sich wieder erholt, steht wieder auf seinen Füßen. Starker Tränenfluß. Hier und da Zuckungen.

Nächsten Tag um 9 Uhr 30 Min. morgens wird das Tier tot aufgefunden. Es liegt auf dem Bauch, nicht auf der Seite oder auf dem Rücken, kann also kurz vor dem Tode kaum noch heftige Krämpfe gehabt haben. Die Sektion ergab keine Organveränderung, die als Todesursache hätte angesehen werden können.

Versuch Nr. 4a.

Meerschweinchen von 195 g. 0,1 g Ergotinin mit 0,5 ccm Eisessig gelöst, dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 20 Min. Injektion von 1 ccm (= 0,02 Ergotinin) unter die Rückenhaut. Es tritt keine Wirkung ein.

11 Uhr 15 Min. Noch 2,5 ccm derselben Lösung (= 0,05 g Ergotinin) subkutan.

Es wurde keine Wirkung beobachtet, trotzdem im Ganzen 0,07 g Ergotinin injiziert worden waren.

Versuch Nr. 4b.

Dasselbe Meerschweinchen wie zu Vers. 4a, zwei Tage nachher.

0,1 Hydroergotinin in 0,5 Eisessig gelöst, und auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 25 Min. Injektion von 1 ccm (= 0,02 Hydroergotinin) unter die Rückenhaut.

10 Uhr 30 Min. Das Tier ist aufgeregt, zittert.

10 Uhr 50 Min. Es werden Muskelzuckungen beobachtet. Diese dauern bis zum Abend an, ohne sich aber deutlich zu steigern.

8 Uhr abends. Das Tier liegt tot auf dem Bauche. Die Sektion ergiebt keine auffälligen Organveränderungen.

Versuch Nr. 5.

Meerschweinchen von 175 g. Dieselbe Hydroergotininlösung wie im vorigen Vers.

4 Uhr 50 Min. Subkutane Injektion von 1 ccm (= 0,02 Hydroergotinin).

5 Uhr 10 Min. Das Tier ist aufgeregt, zittert. Es bestehen Muskelzuckungen. Dieser Zustand dauert den ganzen Nachmittag an.

Bis zum nächsten Morgen hat sich das Tier wieder vollkommen erholt.

Versuch Nr. 6.

Meerschweinchen von 205 g. Hydroergotininlösung wie zu den vorigen Versuchen.

10 Uhr 12 Min. Injektion von 3 ccm (= 0,06 g Hydroergotinin) unter die Rückenhaut.

10 Uhr 25 Min. Unruhig. Trippelt hin und her. Muskelzuckungen.

10 Uhr 30 Min. Liegt auf der Seite. Heftige Krämpfe.

10 Uhr 31 tot.

Der folgende Versuch illustriert die schon im Versuch Nr. 4 festgestellte geringe Giftigkeit des Ergotinin im Verhältnis zum Hydroergotinin.

Versuch Nr. 7.

Meerschweinchen von 221 g. 0,1 Ergotinin mit 0,5 ccm Eisessig gelöst. Dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 5 Min. Injektion von 3 ccm = 0,06 g Ergotinin.

10 Uhr 30 Min. Es werden sehr geringe Muskelzuckungen beobachtet, die bald wieder verschwinden.

Nach den paar Versuchen an Meerschweinchen möchte ich glauben, daß das Ergotinin unwirksam, das Hydroergotinin zu etwa 0,14 g pro Kilo Meerschweinchen tödlich ist. Trotzdem Muskelzuckungen zur Beobachtung kamen, könnte ich mich nicht entschließen, das Hydroergotinin als Krampfgift zu bezeichnen. Meerschweinchen sind besonders leicht geneigt, mit Muskelzuckungen zu reagieren und die im Vers. Nr. 6 beobachteten heftigen Krämpfe sind wohl als agonale aufzufassen. Jedenfalls ist die Wirkung des Hydroergotinins verschieden von jener, die Kobert von seinem Cornutin beschrieben hat. Angeblich genügten von diesem bei Hunden und Katzen 0,5 Milligramm auf das Kilo Körpergewicht (für Meerschweinchen, die er auch zu seinen Versuchen mit Cornutin benützt hat, hat Kobert die Dosen nicht angegeben), um eine Giftwirkung hervorzubringen und etwas höhere Dosen bewirkten heftige klonische und tonische Krämpfe.

Vor allem bemerkenswert in meinen Experimenten ist der Umstand, daß Ergotinin sich unwirksam erwies, während in den von Kraft in seiner Arbeit mitgeteilten Versuchen von Jaquet das Ergotinin in drei Fällen tödliche Vergiftungen an Meerschweinchen verursachte. Zwar ist in Jaquets Versuchen das Gewicht der Tiere nicht angegeben, sodaß man über das Verhältnis der tötlichen Dosis zum Körpergewicht kein Urteil gewinnen kann. Immerhin sind es relativ kleine Dosen gewesen, nämlich 0,02—0,05 Gramm für das einzelne Meerschweinchen. Am einfachsten dürfte dieser Widerspruch in Jaquets und meinen Versuchen durch die Annahme gelöst werden, daß das Ergotinin in jenen Versuchen, in denen es sich stark giftig erwiesen hat, noch mit Hydroergotinin verunreinigt gewesen sein mag.

In Krafts Arbeit werden auch drei Versuche von Jaquet mit Hydroergotinin an Hähnen mitgeteilt. Dabei wurden nach Dosen von 0,013—0,01 g die so oft beschriebenen Veränderungen am Hahnenkamm wahrgenommen, die man als charakteristisch für das gangränerzeugende Gift des Mutterkorns anzusehen sich gewöhnt

hat. Ich habe selbst an Hähnen Versuche angestellt, sowohl mit Hydroergotinin wie mit Ergotinin, dessen Ungiftigkeit ich aufs neue bestätigt fand.

Versuch Nr. 8.

Hahn mit schönem roten Kamm. 2058 Gramm, 0,1 g Ergotinin in 0,5 ccm Eisessig gelöst, dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 30 Min. Subkutane Injektion von 1 ccm = 0,02 g Ergotinin.

Es tritt keine Spur einer Wirkung auf und es ist nicht die geringste Veränderung des Kammes wahrzunehmen.

11 Uhr 10 Min. Nach 2 ccm = 0,04 g Ergotinin subkutan.

Wirkung ebenso negativ wie vorher. Es wurde bis abend gegen 8 Uhr beobachtet.

Versuch Nr. 9.

Derselbe Hahn wie zu vorigem Versuch.

0,1 g Hydroergotinin in 0,5 ccm Eisessig gelöst, dann auf 5 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 15 Min. Subkutane Injektion von 3 ccm = 0,06 g Hydroergotinin.

10 Uhr 42 Min. Das hintere Drittel des Kammes ist deutlich dunkeler gefärbt, der Schnabel geöffnet, Dyspnoe.

11 Uhr 30 Min. Dyspnoe noch stärker, Schnabel weit geöffnet, aber kein Herausfließen von Flüssigkeit. Dunkelfärbung des Kammes intensiver und weiter ausgebreitet. Auch die Bartlappen dunkel gefärbt.

12 Uhr 30 Min. Läßt die Flügel hängen. Ataktischer Gang. Dyspnoe sehr stark. Dunkelfärbung von Kamm und Bartlappen noch intensiver.

3 Uhr 30 Min. Liegt auf der Seite. Schnabel weit geöffnet. Bleibt so einige Stunden liegen.

8 Uhr wird das Tier tot gefunden.

Versuch Nr. 10.

Hahn von 1850 Gramm. Hydroergotininlösung wie zu vorigem Versuche.

12 Uhr 10 Min. Subkutane Injektion von 3 ccm = 0,06 g Hydroergotinin.

12 Uhr 30 Min. Der hinterste Teil des Kammes hat bereits begonnen, sich dunkel zu färben.

1 Uhr 30 Min. Starke Dyspnoe. Schnabel geöffnet.

3 Uhr 20 Min. Dunkelfärbung des Kammes an Intensität und Ausdehnung bedeutend fortgeschritten. Auch die Bartlappen etwas dunkel gefärbt. Aus dem geöffneten Schnabel tropft Flüssigkeit heraus. Starke Dyspnoe.

5 Uhr. Das Tier schwankt auf den Beinen, läßt die Flügel hängen. Sonst derselbe Zustand wie vorher.

7 Uhr 30 Min. Das Tier liegt auf einer Seite, kann sich nicht mehr aufrichten.

Am nächsten Morgen wird das Tier tot aufgefunden. Die Sektion ließ keine Organveränderung erkennen, die als Todesursache hätte bezeichnet werden müssen. Im Darmtractus fanden sich keine Blutungen.

Meine Versuche an Hähnen haben in Übereinstimmung mit denen an Meerschweinchen die geringe Giftigkeit oder Ungiftigkeit des Ergotinins dargetan. Aber da nun, wie oben auseinandergesetzt, das Ergotinin durch chemische Agentien in Hydroergotinin verwandelt werden konnte, lag es nahe, auch durch das Tierexperiment sich zu überzeugen, ob eine ungiftige Lösung von Ergotinin allmählich die giftigen Eigenschaften des Hydroergotinins erlangt. Auf diese Weise konnte auch der physiologische Nachweis von der Umwandlung des Ergotinins in Hydroergotinin geliefert werden.

Versuch Nr. 11.

Ergotinin 0,21 g in 0,6 ccm Eisessig gelöst, dann auf 20 ccm mit Wasser verdünnt. Eine Probe dieser Lösung mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und mit einer 1 prozentigen Lösung von Natriumsulfat versetzt, gab keinen Niederschlag, war also von Hydroergotinin frei! Dieses gibt nämlich, wie Kraft gezeigt hat, unter diesen Bedingungen einen amorphen Niederschlag von Hydroergotininsulfat. Diese klare Ergotininlösung wurde nun 14 Tage lang im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es hatte sich dann ein sehr geringer Niederschlag abgesetzt, von dem abfiltriert wurde. Eine Probe der filtrierten Lösung gab nun mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und mit 1 prozentiger Natriumsulfatlösung versetzt, einen reichlichen Niederschlag. Es hatte sich also Hydroergotinin gebildet. Mit dieser Lösung wurde nun folgender Versuch an einem Hahn gemacht.

Hahn mit prachtvollem rotem Kamm. 2400 g.

9 Uhr 30 Min. Subkutane Injektion von 8 ccm = 0,08 g fester Substanz an verschiedenen Stellen des Rückens und des Bauches.

12 Uhr 45 Min. Nachdem bis dahin nicht das geringste Symptom einer Vergiftung aufgetreten war, beginnt nun der hinterste Teil des Kammes sich deutlich dunkler zu färben.

1 Uhr. Injektion von weiteren 8 ccm = 0,08 g Substanz.

1 Uhr 30 Min. Die Dunkelfärbung des Kammes hat an Intensität und Umfang zugenommen. Andere Symptome, Dyspnoe, ataktischer Gang traten im Laufe des ganzen Nachmittags nicht auf. Die Dunkelfärbung des Kammes ist aber auch am folgenden Tag noch vorhanden und verschwindet erst gegen abend.

Versuch Nr. 12.

Kraft hat noch eine andere Methode zur Umwandlung des Ergotinins in Hydroergotinin angegeben, nämlich Kochen mit Methylalkohol. Es wurden daher 0,12 g Ergotinin mit 50 ccm Methylalkohol 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,4 ccm Eisessig gelöst, darauf auf 5 ccm mit

Wasser verdünnt und die gesamte Lösung dem Hahn von Vers. Nr. 11 einige Tage darnach subkutan injiziert. Das Tier hatte sich bis dahin vollständig erholt, sein Kamm erstrahlte im prächtigsten Rot.

11 Uhr 25 Min. Subkutane Injektion an verschiedenen Stellen.

11 Uhr 25 Min. Schnabel weit geöffnet. Es tropft Flüssigkeit heraus. Flügel herabhängend, ataktischer Gang.

12 Uhr. Das Tier steht mit halbgeschlossenen Augen und herabhängenden Flügeln da. Kamm und Bart mißfarben.

12 Uhr 30 Min. Das Tier ist hingefallen und liegt auf einer Seite. Es kann sich nicht mehr aufrichten. Bleibt mehrere Stunden liegen.

4 Uhr 40 Min. Tot. Sektion, dasselbe Ergebnis wie im Versuch Nr. 10.

Vergleiche ich nun meine Versuche mit Hydroergotinin mit solchen, die mit dem Ergotoxin Bargers und Dales an Hähnen angestellt worden sind, so ergeben sich folgende Übereinstimmungen und Verschiedenheiten. Barger und Dale[1]) teilten fünf derartige Versuche mit. Dann hat Benneke[2]) mit Ergotoxinpräparaten, die er von den englischen Autoren selbt erhalten hatte, vier Versuche an Hähnen angestellt und beschrieben. In Benneckes Versuchen erwiesen sich (Nr. VII) 0,06 g Ergotoxin einem Hahn von 2300 g intravenös appliziert unter ähnlichen Erscheinungen giftig wie ich sie an meinen Tieren gesehen habe. Da sich aber der Hahn nach einigen Stunden wieder erholt hatte, bekam er sechs Stunden nach der ersten Injektion noch einmal 0,06 g Ergotoxin intramuskulär injiziert. Es traten dieselben Erscheinungen wie vorher ein, das Tier krepierte aber nicht. Zwei andere Hähne (Versuch VI und IX bekamen noch geringere Dosen Ergotoxin als der erste, zeigten ähnliche Symptome wie dieser und gingen natürlich auch nicht zugrunde. Der vierte Versuch Benneckes (Vers. VIII) betraf einen Hahn von 2200 g, dem 0,1 g oxalsaures Ergotoxin (mit 93,4 Proz. Ergotoxin) intramuskulär injiziert wurde. Es traten dieselben Erscheinungen wie beim ersten Hahn auf und nach etwa neun Stunden der Tod. Die Sektion ergab zahlreiche subpericardiale und pericardiale Blutaustritte ferner solche in der Schleimhaut des Muskelmagens und des Darmes. In den Process. vermiform. fanden sich zum Teil frische blutig suffundierte Ulcera. Von den fünf Versuchen Dales muß folgendes hier kurz angeführt werden. In einem Falle (Nr. 3) erhielt ein Hahn von ungefähr 2000 g 0,009 g Ergotoxinphosphat in zwei Dosen verteilt in die linke

1) Barger and Dale, Bio-Chemical Journal 1907, II. S. 262—268.

2) Bennecke: Der heutige Stand der Mutterkornfrage. Archiv f. Gynaekologie. Bd. 83. Hft. 3.

und rechte Armvene injiziert. Das Tier war in 50 Minuten unter den bekannten Erscheinungen tot. Aus dem kurzen Sektionsbericht läßt sich kein Anhaltspunkt für eine bestimmte Todesursache entnehmen. Der zweite Fall, in dem Dale eine tödliche Ergotoxinwirkung erreichen konnte, betraf ein Hähnchen (Nr. 1, cockerel), dessen Gewicht nicht angegeben ist. Es bekam 0,02 Ergotoxinphosphat in 5 ccm Wasser gelöst in die Brustmuskeln injiziert. Darauf Dyspnoe und die bekannten Veränderungen von Kamm und Bartlappen. Bis zum nächsten Tag vollständige Erholung. Darauf Injektion von 0,01 g Ergotoxin in 2,5 ccm verdünnter Natronlauge gelöst in eine Armvene. Dieselben Erscheinungen wie tags zuvor. Am Nachmittage des folgenden Tages tot. Dieses Tier ist gewiß nicht an der Ergotoxinvergiftung zugrunde gegangen. Vielmehr muß man Bennecke beipflichten, der aus dem Daleschen Sektionsbericht, worin ein 1 cm langes ovales Loch im Duodeum erwähnt wird schließt, daß dieses durch einen Fremdkörper verursacht und das Hähnchen an septischer Peritonitis verendet sei.

Vergleicht man nun die Giftigkeit des Kraftchen Hydroergotinins und des Barger-Daleschen Ergotoxins in den Versuchen an Hähnen, soweit die geringe Anzahl überhaupt bindende Schlüsse gestattet, so findet man, daß das Ergotoxin in Benneckes Versuchen sich ungefähr ebenso giftig erwies als das Hydroergotinin in den meinigen. Vom Hydroergotinin töteten 0,06 g je zwei Hähne von 2058 und 1850 g. Bei Bennecke erholte sich ein Hahn von 2300 g nach 0,06 g Ergotoxin, ein anderer von 2200 g wurde durch 0,093 g in 9 Stunden getötet. Dagegen zeigte sich das Ergotoxin in Versuchen von Dale außerordentlich viel stärker giftig. In dem einzigen Versuch, in dem der tödliche Ausgang dem Ergotoxin zugeschrieben werden muß, wurde ein Hahn von annähernd 2000 g schon von 0,009 g Ergotoxin getötet. Es hatte sich also hier das Ergotoxin etwa siebenmal giftiger erwiesen als in den Versuchen von Bennecke. Auch in anderen Versuchen von Dale wurden schon nach sehr kleinen Dosen von Ergotoxin schwere Vergiftungserscheinungen beobachtet. So traten bei einem Hahn (Nr. 4) von 1770 g bereits nach 0,002 g deutliche Veränderung von Kamm und Bartlappen sowie Ataxie auf. In diesen Versuchen Dales war das Ergotoxin intravenös appliziert worden. Bennecke machte seine Injektionen intramuskulär und ich die meinigen subkutan. Es ist also sehr wohl möglich, daß die Verschiedenheit in der Applikation den Unterschied in der Wirksamkeit erklärt. Als Bestätigung für diese Auffassung könnte

man auf einen Versuch Dales hinweisen, wo einem Hahn (Nr. 5) mehrere Tage lang, zur Erzielung einer möglichst fortgeschrittenen Veränderung des Hahnekamms, täglich 0,01 g Ergotoxin (als oxalsaures Salz) appliziert wurde und zwar in intramuskulärer Injektion. Hier traten tatsächlich keine anderen Symptome als die Veränderungen des Hahnenkamms auf, die zu wahrer Gangrän geführt zu haben scheinen. Es wäre darnach das Ergotoxin bei intravenöser Intoxikation vielleicht zehnmal so stark wirksam als bei intramuskulärer.

Um einen weiteren Vergleich ziehen zu können zwischen der Giftigkeit des Ergotoxins und des Hydroergotinins stellte ich noch Versuche an Katzen an. Diese haben sich nach den Versuchen von Dale außerordentlich empfindlich gegen das Ergotoxin erwiesen. Ein Kater (Nr. 1) von 3450 g erhielt 0,005 g Ergotoxinphosphat in die Schenkelmuskeln injiziert. Schon 7 Minuten nach der Injektion Erbrechen, 9 Minuten nach der Injektion deutliche Ataxie, nach weiteren 2 Minuten Unfähigkeit, sich auf den Beinen zu halten. 18 Minuten nach der Injektion liegt das Tier auf einer Seite, mit dem Kopf auf dem Boden. Weiterhin starker Speichelfluß Austritt dünnen Schleimes aus dem Anus, Verengerung der Pupillen. Nächsten Morgen, ca. 20 Stunden nach der Injektion wurde das Tier tot aufgefunden. In einem anderen Falle erhielt eine große trächtige Katze (Nr. 2), deren Gewicht nicht angegeben ist, 0,003 g Ergotoxin in die Schenkelmuskulatur injiziert. Es trat nur Schläfrigkeit und Lethargie ein, so daß das Tier sich kaum auf den Beinen halten konnte. Dieser Zustand blieb auch den nächsten Tag bestehen. Eine dritte ebenfalls trächtige Katze (Nr. 3) von 3420 g erhielt 0,003 g Ergotoxinphosphat in die Schenkelmuskulatur injiziert. Bereits 5 Minuten nach der Injektion wurden von Dale schwache, unregelmäßige Atmung sowie beginnende Ataxie notiert. 15 Minuten nach der Injektion war die Ataxie deutlich ausgebildet. Weiterhin trat Speichelfluß und Kontraktion der Pupillen auf. Das Tier krepierte zwar nicht, befand sich aber noch die folgenden Tage hindurch in einem kranken Zustande und wurde schließlich mit Chloroform getötet. In meinen Versuchen an Katzen erwies sich das Hydroergotinin außerordentlich viel weniger giftig als das Ergotoxin in den Versuchen von Dale.

Versuch Nr. 13.

Katze von 3200 g. 0,01 g Hydroergotinin mit etwas Eisessig gelöst und auf 1 ccm mit Wasser aufgefüllt.

10 Uhr 10 Min. Injektion 1/2 ccm = 0,005 g Hydroergotinin in die Muskulatur des rechten Hinterschenkels.

12 Uhr 30 Min. Da bisher irgend welche deutliche Giftwirkungen nicht beobachtet wurden, noch 1/2 ccm = 0,005 g Hydroergotinin in die Muskulatur des linken Hinterschenkels injiziert. Auch darauf trat im Verlauf des ganzen Tages eine deutliche Giftwirkung nicht auf.

Versuch Nr. 14.

Katze von 2200 g, 0,05 g Hydroergotinin in etwas Eisessig gelöst, dann mit Wasser auf 3,5 ccm verdünnt.

10 Uhr 15 Min. Injektion von 2 ccm = 0,029 g Substanz in die Muskulatur des rechten Hinterschenkels.

10 Uhr 25 Min. Maximal erweiterte Pupillen, die auf Lichtreiz nicht reagieren. Kauert in einer Ecke des Käfigs. Kann nur sehr schwer zur Fortbewegung gebracht werden.

10 Uhr 30 Min. Speichel tropft aus dem Maule. Aus dem Käfig herausgenommen und auf den Boden des Zimmers gesetzt, wird das Tier durch Anstoßen zum Gehen genötigt. Dabei bewegt es sich langsam und ungeschickt vorwärts. Das ganze Hinterteil wird nachgeschleift, die Hinterbeine kaum bewegt. Dieser Zustand besteht den ganzen Tag, ohne sich zu steigern. Namentlich tritt weder Erbrechen auf noch wird dünnflüssiger Stuhl entleert. Am nächsten Tag ist die Pupillenstarre verschwunden. Das Tier läuft sicher und geschwind dahin, nur wird das rechte Hinterbein, in dessen Muskulatur die Injektion erfolgt war, etwas ungeschickt bewegt.

Versuch Nr. 15.

Kleines, munteres Kätzchen von nur 820 g. Eine Lösung von Hydroergotinin, die in 2 ccm 0,007 g enthält.

11 Uhr 20 Min. Injektion von 1 ccm = 0,0035 g Hydroergotinin in die Muskulatur des rechten Hinterbeines.

11 Uhr 28 Min. Das Tier nimmt Kolikstellung an. Dünner Stuhl. Aber nicht Erbrechen. Zittern, klägliches Wimmern.

12 Uhr 30 Min. Deutlich ataktische Bewegungen. Pupillen maximal erweitert, reagieren nicht auf Lichteinfall.

1 Uhr 30 Min. Im großen und ganzen derselbe Zustand. Das Tier liegt auf dem Boden des Käfigs zusammengekauert. Aber es tritt keine weitere Steigerung der beschriebenen Symptome auf.

4 Uhr. Das Tier ist wieder ziemlich munter.

Versuch Nr. 16.

Wird drei Tage lang nach dem vorigen Versuch angestellt. Dasselbe Kätzchen, das sich inzwischen vollkommen erholt hat. 0,013 g Hydroergotinin mit Eisessig gelöst, dann auf 1 ccm mit Wasser verdünnt.

10 Uhr 20 Min. Injektion in die Muskulatur des linken Hinterschenkels.

10 Uhr 30 Min. Pupillen maximal erweitert. Es haben dünnflüssige Darmentleerungen stattgefunden. Ungeschickte Bewegungen. Schreit kläglich.

11 Uhr 30 Min. Derselbe Zustand. Kann durch Anstoßen kaum zur Fortbewegung veranlaßt werden. Dieser Zustand der Schwäche und das Krankseins steigert sich zwar nicht mehr, erhält sich aber den ganzen Tag und ist auch am folgendem noch nicht vollkommen verschwunden. Erst am dritten Tag nach der Injektion hat sich das Kätzchen erholt und seine ursprüngliche Munterkeit wieder erlangt.

Vergleicht man die Wirkung des Kraftschen Hydroergotinins in meinen Katzenversuchen mit derjenigen des Ergotinins in den Katzenversuchen von Dale, so findet man in qualitativer Hinsicht wohl befriedigende Übereinstimmung. Nur bezüglich der Wirkung auf die Pupillen sind unsere Beobachtungen diametral verschieden. Ich sah maximale Pupillenerweiterung, Dale Verengerung. Die Intensität der Gesamtwirkung in meinem und Dales Versuche bietet aber so außerordentliche Unterschiede, daß von einer Identität des Hydroergotinins und des Ergotoxins, die von Dale behauptet worden ist, keine Rede sein kann. In den Versuchen von Dale wurde eine Katze (Nr. 1) von 3450 g durch 0,005 g Ergotoxinphosphat innerhalb 20 Stunden getötet, in meinen Versuchen ein kleines Kätzchen von 820 g selbst durch 0,013 g Hydroergotinin nicht. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Applikation des Giftes in meinen wie in Dales Versuchen dieselbe war, nämlich intramuskuläre Injektion. Berechnet man die tödlichen Dosen auf die Einheit des Körpergewichts, so findet man 1,5 Milligramm Ergotoxinphosphat auf das Kilo Katze, während vom Hydroergotinin mehr als 16 Dezigramm auf das Kilo kommen. Das Verhältnis der tödlichen Dosen (für Katzen) von Ergotoxin und Hydroergotinin ist also mindestens 1 : 100. Nun will aber Barger durch genaue Analysen des Ergotoxins die chemische Identität mit dem Hydroergotinin nachgewiesen haben.

Wie will man diesen merkwürdigen Widerspruch aufklären? Wir haben gesehen, daß das ganz oder fast unwirksame Ergotinin durch Wasseraufnahme in das giftige Hydroergotinin übergeht. Nun kann durch gewisse Verunreinigung des Hydroergotinins mit Ergotinin, die durch Elementaranalyse noch nicht erkennbar zu sein braucht, eine geringere Giftigkeit des verwendeten Präparates bedingt werden. Aber niemals könnten auf diese Weise Unterschiede in den Intensitäten der Giftwirkung im Verhältnis von 1 : 100 sich ergeben. Des weiteren wäre es durchaus nicht undenkbar, daß auch innerhalb des lebenden Organismus eine Umwandlung des giftigen Hydroergotinins in das ungiftige Ergotinin vor sich ginge. Das würde die größere oder geringere Widerstandsfähigkeit ver-

schiedener Tierspezies begreiflich machen. Wie aber ein und dieselbe Spezies (Katze) je nach dem individuellen Vermögen, diese hypothetische Umwandlung auszuführen, solche Unterschiede (1 : 100) aufweisen könnte, ist sehr schwer einzusehen. So bleiben nur zwei Möglichkeiten zum Verständnis der verschiedenen Giftigkeit des Hydroergotinins und Ergotinins übrig. Entweder gibt es außer derjenigen in Ergotinin noch eine andere Umwandlung des Hydroergotinins (Ergotoxins) in eine unwirksame oder wenig wirksame Modifikation, die sich in der elementaren Zusammensetzung und in dem allgemeinen chemischen Verhalten soweit es bisher studiert werden konnte, nicht deutlich von dem Hydroergotinin unterscheidet, oder die merkwürdig starken Wirkungen des Ergotoxins (an der Katze) sind einem ihm anhaftenden fremden Stoffe zuzuschreiben. Dieser Stoff muß dann in dem Ergotoxin Dale in hundertmal größerer Menge enthalten gewesen sein als in dem von mir benutzten Hydroergotinin Kraft. Diese Vermutung findet eine Stütze in der Angabe Benneckes, daß das ihm von Dale zur Verfügung gestellte Ergotoxinpräparat in seinen wäßrigen Lösungen fluoreszierte und nach Leim roch. Mein Hydroergotinin Kraft hatte diese Eigenschaften nicht. Erinnert man sich, wie schwierig es mitunter ist, selbst schön kristallisierende Substanzen von geringen Verunreinigungen, die sich nur durch den Einfluß auf den Schmelzpunkt erkennen lassen, vollkommen zu befreien, so wird man die Möglichkeit nicht von der Hand weisen dürfen, daß dieses amorphe Hydroergotinin und noch viel mehr das nach Leim riechende Ergotoxin mit einem stark giftigen Stoff verunreinigt gewesen sein könnten. Um aber ja nicht mißverstanden zu werden, erkläre ich ganz ausdrücklich, daß die hier angedeuteten Beziehungen zwischen Hydroergotinin und Ergotoxin durchaus auf Vermutungen beruhen, denn die Tierversuche sind zu wenig zahlreich, um ein endgültiges Urteil zu erlauben. Doch haben diese Vermutungen wenigstens eine mit voller Klarheit aus den vorliegenden Experimenten hervorgehende Tatsache als sicheren Stützpunkt, nämlich den erstaunlich großen Unterschied in der Wirksamkeit des Hydrergotinins und des Ergotoxin an Katzen, trotzdem beide für chemisch identisch erklärt worden sind. Ferner sind diese Vermutungen nicht so vager Natur, daß sich nicht ein sicherer Weg zu ihrer experimentellen Prüfung angeben ließe. Man müßte von reinem Ergotinin ausgehen, das durch leichte Kristallisierbarkeit ausgezeichnet ist und darum sicherer in vollkommen reinem Zustande gewonnen werden kann als das Hydroergotinin. Mit

diesem reinen Ergotinin wäre dann eine Reihe von Tierversuchen vorzüglich an Katzen und an Hähnen anzustellen und zwar in großen Dosen, um zu ermitteln, ob es wirklich, wie es zwar wahrscheinlich aber doch nicht mit aller Schärfe bewiesen ist, ungiftig oder in welcher Art schwach wirksam ist. Dann wäre noch eine der Methoden von Kraft dieses reinste Ergotinin in Hydroergotinin zu verwandeln und dieses an Katzen und Hähnen zu prüfen. Es muß sich dann zeigen, ob man auf diese Weise, was ziemlich unwahrscheinlich ist, ein reines Hydroergotinin erhält, das an Katzen die gleiche intensive Wirkung aufweist wie das Ergotoxin in den Versuchen von Dale. Gleichzeitig würde ermittelt werden, ob einem reinem Hydroergotinin, wenn es auch nicht die heftigen Wirkungen des Ergotoxins besitzt, nicht doch irgendwelche, was sehr wohl möglich ist, und was für geartete Wirkungen zukommen. Schließlich wäre noch besonders darauf zu achten, ob das Hydroergotinin auch im Zustande völligster Reinheit die beschriebenen Veränderungen am Hahnenkamm hervorzubringen imstande ist und ob es gelingt, diese Veränderungen zu echten Gangrän zu steigern; denn man muß sich davor hüten, jede Dunklerfärbung des Hahnenkammes als entschiedenes Zeichen beginnenden Gangräns anzusehen. Wer Hähne beobachtet hat, wird wissen, daß sehr mannigfache Zustände des Unbehagens eine Veränderung in den Farbe des Kammes bewirken können. Es ist dies auch gar nicht zu verwundern. Jede erhebliche Störung in der Atmung (auch Hydroergotinin verursachte starke Dyspnoe) muß eine venöse Färbung des Hahnenkammes hervorrufen. Dasselbe gilt von den Giften, die die Zirkulation schädigen oder den Blutfarbstoff ändern. Es wäre nicht uninteressant, was bisher nicht geschehen ist, die diesbezüglichen Gifte auf ihre Fähigkeit zu prüfen, durch Allgemeinwirkung auf den Organismus, den Hahnenkamm zu verändern. Neuerdings hat Ellinger[1]) gezeigt, daß ein Stoff wie Cantharidin, dessen Wirkungen im ganzen so grundverschieden von denjenigen des Mutterkorns sind, typische Gangrän des Hahnenkamms hervorzubringen imstande ist. Wenn also auch unzweifelhaft die Veränderung in der Farbe des Hahnenkammes zur Aufsuchung des gangränerzeugenden Mutterkornbestandteiles von großer Wichtigkeit ist, so ist für den schließlich gefundenen Stoff durchaus der Beweis zu fordern, daß er nicht nur jene Veränderungen, sondern auch wirklich echte Gangrän hervorzurufen vermag.

1) Ellinger, Weitere Studien über Cantharidin etc. Archiv. f. exp. Pathol. und Pharmak. 58 (1908) 424.

Als Hauptergebnis dieses Abschnittes ist das Urteil auszusprechen: die große Verschiedenheit in der Giftigkeit des Hydroergotinins Kraft und des Ergotoxins Dale trotz ausdrücklich angenommener chemischer Identität beider Stoffe bedarf einer dringenden Aufklärung durch weitere Experimente. Bis dahin ist eine Entscheidung über die Beziehung dieser beider Substanzen zueinander sowie ihre Bedeutung für die gangränerzeugende Wirkung des Mutterkorns zu vertagen.

III.

Ergotinsäure und Secaleamidosulfonsäure.

Bei dem Bestreben, den auf den Uterus wirkenden Bestandteil zu isolieren, bediente man sich anfänglich im folgerichtigen Anschluß an die ärztlichen Erfahrungen wäßriger Auszüge aus dem Mutterkorn. Doch waren bis zur Auffindung meines Clavins alle Versuche aus derartigen Auszügen Stoffe von spezifischer Wirkung auf den Uterus zu gewinnen, vergeblich. Man hatte aber gewisse Substanzgemenge dargesellt, denen die gewünschte Uteruswirkung von den einen zu, von den andern abgesprochen wurde. Derartige Gemenge sind die mit dem Namen Sclerotinsäure und Ergotinsäure bezeichneten Stoffe. Daß diese Präparate keine chemischen Individuen seien, darüber hätte eigentlich nie ein Zweifel bestehen dürfen. Schon die Ergebnisse der Elementaranalyse die Dragendorff und Podwissotzki von ihrer Sklerotinsäure mitteilten, bewiesen dies durch die große Differenz der gefundenen Werte trotz der entgegengesetzten Meinung der Autoren in unzweideutiger Weise. Von der Ergotinsäure sind aber Elementaranalysen überhaupt nie mitgeteilt, für sie also nie der Versuch gemacht worden, durch den Hinweis auf eine mögliche Konstanz der Zusammensetzung ihre chemische Individualität auch nur wahrscheinlich zu machen. F. Kraft[1]) hat nun in seiner Arbeit auch die Ergotinsäure zum Gegenstand seiner Studien gemacht. Wie nicht anders zu erwarten, erkannte er in ihr ein Gemenge sehr verschiedener Substanzen. Unter diesen interessierte besonders eine schwefelhaltige Säure von der Zusammensetzung $C_{15} H_{30} SNO_{18} = C_{15} H_{27} O_{15} <^{NH_2}_{SO_3H.}$ Kraft gab dieser Substanz den Namen Secaleamidosulfonsäure und hielt sie wegen ihrer sauren Natur für die Hauptgrundlage der Ergotinsäure. Dann aber mußte diese Secaleamidosulfonsäure in erhöhtem Maße

1) Kraft. l. c. S. 353–355.

die von der Sclerotinsäure und Ergotinsäure angegebene, höchst charakteristische Wirkung haben. Diese Wirkung ist zuerst von Dragendorff und Podwissotzki[1]) sowie von Zweifel[2]) beschrieben worden. Dann hat Nikitin[3]) sie auf das Eingehendste studiert und in zahlreichen mit allen Details protokollierten Experimenten beschrieben. Seine Ergebnisse wurden später von Kobert[4]) kurz bestätigt. Nach Angaben dieser Autoren wirkten Sclerotinsäure und Ergotinsäure lähmend auf das Zentralnervensystem. Ganz besonders charakteristisch verlief diese Vergiftung bei Fröschen. Bei diesen Tieren bildete sich eine halbe Stunde oder länger nach subkutaner Applikation eine vollständige Lähmung aus, so daß die Tiere tagelang wie tot dalagen, sich aber, wenn sie vor Vertrocknen bewahrt wurden, wieder vollkommen erholten.

Da mir nur eine sehr geringe Menge schön kristallisierter Secaleamidosulfonsäure von Herrn F. Kraft zur Verfügung gestellt werden konnte, habe ich nur einen Versuch am Frosch ausgeführt.

Versuch Nr. 17.

Mittelgroße Esculenta. 0,015 g Secaleamidosulfonsäure in 1,5 ccm Wasser gelöst. Ein halber Kubikzentimeter von dieser Lösung dem Frosch in den Rückenlymphsack injiziert. Im Verlaufe des ganzen Tages trat nicht die geringste Wirkung ein. Am folgenden Tage wurde demselben Tiere der Rest der Lösung injiziert. Wiederum wurde nicht die geringste Wirkung beobachtet.

Da nach Koberts Angabe sein Ergotinsäurepräparat schon zu 0,01 g an Fröschen jene charakteristische Lähmung hervorrief, war es doch eine selbstverständliche Annahme, daß der in der Ergotinsäure nur zu einem Bruchteil enthaltene wirksame Bestandteil in einer sehr viel kleineren Dosis eine deutliche Wirkung hervorbringen mußte. Die Secaleamidosulfonsäure erwies sich aber in Dosen von 0,005 und 0,01 g als vollkommen unwirksam. Demnach kann die Secaleamidosulfonsäure als Trägerin der charakteristischen Wirkung der Sclerotinsäure und Ergotin-

1) Dragendorff und Podwissotzki. Sitzungsber. der Dorpater Nat. Gesellschaft 1875. Bd. 4. S. 109 u. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 6. (1877) S. 176.

2) Zweifel, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 4 (1875) 387.

3) W. Nikitin. Über die pharmakologische Wirkung u. therapeutische Verwertung der Sclerotinsäure, des sclerotinsauren Natrons und des Mutterkorns. Pharmakologische Untersuchungen aus dem Institut f. exp. Pharmakologie in Würzburg. Herausg. von M. J. Rossbach. Bd. III. 1879. S. 78—152.

4) Kobert, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18 (1884) S. 322—326.

säure nicht bezeichnet werden. Aber freilich mag darum doch die Ansicht Krafts richtig sein, daß die Secaleamidosulfonsäure sozusagen die saure Grundlage der Ergotinsäure darstelle. Ob aber die Wirkung dieses Stoffgemenges an einen sauren oder an einen anderen Bestandteil gebunden sei, darüber kann man auf Grund der vorliegenden Untersuchungen überhaupt nichts aussagen.

III.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.
(Geheimrat Prof. Dr. Krehl.)

Ein experimenteller Beitrag zur Lehre von der extramedullären Blutbildung bei Anämien.

Von

Dr. S. Itami aus Japan.

In den letzten Jahren ist die Frage der extramedullären Blutbildung bei Anämien mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchung gewesen. Man weiß durch die Arbeiten von M. B. Schmidt (1), Kurpjuweit (2) und besonders E. Meyer und Heineke (3), daß es bei schweren menschlichen Anämien häufig zur Entstehung von Blutbildungsherden in den Organen kommt, die während der Embryonalzeit für die Blutbildung von Bedeutung sind, also in Leber und Milz, seltener in Lymphdrüsen. Auch bei experimentellen Anämien durch Blutgifte finden sich, wie von Dominici (4), Eliasberg (5), Popoff (6), Tallquist (7), Heinz (8), v. Domarus (9) und Morris (10) gezeigt wurde, in der Regel myeloide Umwandlungen stärkeren oder geringen Grades in Milz und Leber. Dagegen ist die Frage nach dem Auftreten extramedullärer myeloider Herde bei posthämorrhagischen Anämien noch nicht einheitlich beantwortet. Die älteren Untersuchungen italienischer Autoren, es seien besonders Bizzozero und Salvioli (11), Foà und Carbone (12) und Dominici genannt, hatten zu dem Resultat geführt, daß man auch bei Anämien, die durch Aderlässe hervorgerufen werden, Milzerythropoëse beobachten kann. Neumann (13) glaubt aber, daß myeloide Herde bei posthämorrhagischen Anämien sich erst dann einstellen, wenn eine hinzutretende septische Infektion das Krankheitsbild kompliziert. Blumenthal und Morawitz (14) sowie Morawitz und Rehn (15) haben recht zahlreiche Fälle posthämorrhagischer Anämie beim Kaninchen untersucht. Die Dauer der Anämie betrug im Durchschnitt 2—4 Wochen. Sie konnten im Gegensatz zu den älteren italienischen Arbeiten in keinem Falle unkomplizierter posthämorrhagischer Anämie das Auftreten von Blutbildungsherden in Milz

oder Leber beobachten. Allerdings haben sie nicht selten vereinzelte Myelocyten und kernhaltige Rote in Abstrichen der Milz dieser anämischen Tiere gesehen. Es handelte sich dabei aber, wie das Schnittpräparat zeigte, um vereinzelt in den venösen Sinus der Pulpa liegende Zellen, nie um Herde. Nach Ansicht der Autoren kann man nur dann, wenn eine herdförmige Anordnung sich nachweisen läßt, von myeloider Umwandlung reden. Selbst die Anwesenheit reichlicher Mengen kernhaltiger roter Blutkörperchen im Abstrich der Milz genügt nicht zur Diagnose der myeloiden Umwandlung, auch wenn sich im zirkulierenden Blut nur spärliche Normoblasten zeigen. Das beweist eine Beobachtung von Morawitz und Rehn, die bei einem Kaninchen 24 Stunden nach einem einmaligen Aderlaß diesen Befund erheben konnten. In der Milz scheinen also Erythroblasten abgefangen und zurückgehalten zu werden.

Blumenthal und Morawitz sind der Ansicht, daß die positiven Resultate der italienischen Forscher, soweit sie posthämorrhagische Anämien betreffen, sich vielleicht auf Grund der oben aufgeführten Befunde ungezwungen erklären lassen. Sie vermuten, daß die Entstehung von Blutbildungsherden neben dem Grade der Anämie resp. Knochenmarksinsuffizienz auch noch von anderen, vorerst unbekannten Bedingungen abhängig ist. Denn wenn es sich dabei schlechthin um einen reparatorischen Vorgang der Blutbildung handeln würde, wäre die Differenz zwischen toxischen und posthämorrhagischen Anämien nicht leicht zu deuten. Demgegenüber halten E. Meyer (16) und v. Domarus (l. c.) daran fest, daß es auch bei posthämorrhagischen Anämien ebenso oder in ähnlicher Weise wie bei toxischen zur extramedullären Blutbildung kommt. Ihr Ausbleiben in den Fällen von Blumenthal und Morawitz wird auf die zu geringe Dauer der Versuche bezogen. Außerdem meint Meyer, daß die Einschiebung von Regenerationspausen während der Dauer des Versuches die Entstehung myeloider Umwandlungen begünstigt. Experimentelle Beweise für diese Anschauungen — soweit sie die posthämorrhagische Anämie betreffen — liegen in den Arbeiten von Meyer und v. Domarus nicht vor.

Es erscheint bei diesem Stande der Dinge erwünscht weiteres experimentelles Material zur Entscheidung der Frage beizubringen. Zunächst handelt es sich darum, durch vergleichende Versuche festzustellen, ob zwischen der chronischen oder subakuten posthämorrhagischen Anämie einerseits, der Giftanämie andererseits ein Unterschied in dem von Blumenthal und Morawitz verfochtenen Sinne besteht.

Zu diesem Zweck habe ich Parallelversuche an Kaninchen angestellt. Ein Teil der Tiere wurde durch Phenylhydrazininjektionen, der andere durch täglich wiederholte Aderlässe anämisch gemacht. Dabei richtete sich mein Bestreben hauptsächlich darauf, mit beiden Methoden einen nach Möglichkeit gleichen Grad der Anämie hervorzurufen und auch den zeitlichen Verlauf der Hämoglobinabnahme so zu regeln, daß man in der Tat von Parallelversuchen sprechen kann.

Kaninchen wurden als Versuchstiere deswegen gewählt, weil die charakteristischen Granula ihrer Blutzellen leicht eine genaue histologische Analyse gestatten. Ferner war dafür noch der Umstand maßgebend, daß nach übereinstimmendem Urteil zahlreicher Autoren (Neumann, Ehrlich, Heinz, Dominici u. a.) bei ausgewachsenen gesunden Kaninchen nie Blutbildungsherde in der Milz angetroffen werden. Sehr selten (im Gegensatz zum Hund) findet man bei erwachsenen normalen Kaninchen kernhaltige Rote und Myelocyten im zirkulierenden Blut, worauf Gruber (17) hinweist. Ich fand 2 mal unter 25 normalen erwachsenen Kaninchen im Blute spärliche Myelocyten und kernhaltige Rote. In Schnitten der Milz waren bei normalen Tieren Blutbildungsherde niemals anzutreffen.

Zur Blutentnahme habe ich die Ohrvenen benutzt. Wenn man von vornherein Kaninchen mit gut entwickelten Ohrvenen wählt, so hat man in der Regel keine Schwierigkeit selbst 3—4 Wochen lang täglich Blutentziehungen von 10—20 oder mehr ccm zu machen. Nur im Notfalle wurde das Ohr durch Xylolabreibung hyperämisiert. Diese Methode ist zwar an sich sehr wirksam, scheint aber bei häufigerer Anwendung doch leicht zu Entzündungen des Ohrs zu führen. Anämien durch Blutegel, wie sie von Blumenthal und Morawitz angegeben worden sind, sind ziemlich schwer längere Zeit zu unterhalten, wenn man nicht immer über frische Blutegel verfügt. Außerdem scheint es, wie Herr Dr. Morawitz mir mitteilte, daß hierbei allmählich eine Immunisierung der Kaninchen gegen Hirudin eintritt. Das hat zur Folge, daß die Stellen des Blutegelbisses im weiteren Verlauf des Versuches immer weniger Neigung zur Nachblutung zeigen. Darüber wird von anderer Seite ausführlicher berichtet werden. Aus diesen Gründen habe ich mich auf einfache Blutentziehungen beschränkt.

Betreffs der Technik kann ich mich ganz kurz fassen. Die Kaninchen wurden, wenn der Versuch lange genug gedauert hatte, meist durch Blutentziehung getötet, die Organe noch lebenswarm teils zu Abstrichen benutzt, teils in Formol-Müller fixiert und in Paraffin eingebettet. Die 3—5 μ dicken Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Giemsascher Lösung (nach Schridde) oder Triacid (Nachbehandlung mit Aceton) gefärbt. Zum Nachweis von Eisenpigment diente die Reaktion mit Berlinerblau. Vor dem Tode des Tieres wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen.

In fast allen Fällen habe ich versucht einen Eindruck von dem funktionellen Zustande des Knochenmarks dadurch zu erhalten, daß

ich 500 Zellen im Abstrich zählte und das Verhältnis der kernhaltigen Roten und Myelocyten zu den ungranulierten Elementen (Myeloblasten) bestimmte.

Zur Diagnose myeloider Bildungsherde in Milz und Leber habe ich mich den Angaben von Heinz u. a. folgend, nicht auf den Nachweis von kernhaltigen Roten und Myelocyten im Abstrich beschränkt, sondern bin bestrebt gewesen im Schnitt die Lagerung und Gruppierung dieser Elemente festzustellen.

Im folgenden seien zunächst die beiden Versuchsreihen mitgeteilt. Die erste betrifft Anämien, die durch Vergiftung mit Phenylhydrazin hervorgerufen wurden, die zweite bezieht sich auf posthämorrhagische Anämien.

I. Giftanämien

Die Kaninchen wurden durch tägliche oder alle zwei Tage erfolgende Injektionen von salzsaurem Phenylhydrazin anämisch gemacht. (Meist 0,01 salzs. Phenylhydrazin pro d. subkutan.) Im weiteren Verlaufe des Versuches mußte die Dosis meist gesteigert werden, da die schon von Tallquist beschriebene Gewöhnung an das Gift eintrat. Die Dauer der Versuche betrug 1—4 Wochen.

a) Kaninchen A.

Gesundes, ausgewachsenes Tier. Erhält täglich 0,01 Phenylhydr. hydrochl. subkutan. Der Hämoglobingehalt sinkt von 66 Proz. bis 28 Proz. nach Sahli.

Am 8. Versuchstage durch Verbluten getötet.

Blutbefund vor dem Tode: Erythroc. 2,04 Mill. Leuk. 5000, davon 50 Proz. Pseudoeos. Pol., 38 Proz. Ungranul., 10 Proz. Mastz., 1 Proz. Eos., 1 Proz. Myel. Zahlreiche Normoblasten.

Sektionsbefund.

Allgemeine Anämie. Milz groß, weich, blaurot. 7,5 : 1,5 : 0,6 cm. 2,15 g. Follikel und Trabekel der Milz undeutlich, Leberzeichnung etwas verwaschen. Mesenterialdrüsen nicht vergrößert. Knochenmark des Femur sehr blaß, graurot.

Mikroskopisch findet sich in Abstrichen des Femurmarkes eine erhebliche Vermehrung der ungranulierten Elemente (Myeloblasten) auf Kosten der Myelozyten und kernhaltigen Roten. Ungranulierte: Myelocyten: kernh. Roten verhalten sich (Zählung von 500 Zellen) wie 48 : 31 : 21. Es liegt also eine deutliche Verschiebung vor, da sich in Kontrollpräparaten gesunder Tiere das Verhältnis ungefähr auf 15 : 45 : 30 stellte. Sowohl im Abstrich wie im Schnitt fällt ferner die Armut an pseudoeosinophilen Polymorphkernigen auf. Kernteilungsfiguren finden sich unter den ungranulierten Elementen, aber auch dort nicht besonders zahlreich. Die Anzahl der Knochenmarkriesenzellen sowie der eosinophilen und basophilgranulierten Zellen ist gering. Spärlich finden sich Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen.

Im Milzabstrich fallen ziemlich zahlreiche kernhaltige Rote auf, oft mehr als 10 in einem Gesichtsfelde. Myelocyten finden sich spärlicher. Es überwiegen bei weitem Lymphocyten und kernlose rote Blutkörperchen. Im Schnitt sieht man in den Venensinus der mächtig entwickelten Pulpa große Massen von Zerfallsprodukten roter Blutkörperchen liegen. Man kann leicht alle Übergänge von einem noch relativ wohl erhaltenen Blutkörperchen zu amorphen Pigmentschollen sehen. Das Pigment ist zum Teil von Makrophagen aufgenommen Eisenreaktion stark positiv.

Die kernhaltigen Roten liegen zum Teil zerstreut in den Venensinus der Pulpa, zum Teil sind sie aber auch in deutlichen Herden angeordnet (zu 5—10), in denen sich sehr reichlich Kernteilungsfiguren finden. Myelocyten finden sich vorwiegend vereinzelt in den Venensinus. Hier und da bilden sie aber auch deutlich Herde von 4—5 gut granulierten Elementen, in deren nächster Umgebung sich auch einige ganz spärlich granulierte Zellen vorfinden; es finden sich unter ihnen Übergänge zu vollständig granulafreien Zellen mit breitem, basophilen Protoplasmasaum und großem Kern. Kernteilungsfiguren fehlen. Die Milzfollikel sind klein, Lymphoblasten spärlich.

In Leber und Lymphdrüsen lassen sich weder im Schnitt noch im Abstrich Anzeichen für eine myeloide Umwandlung erkennen.

b) Kaninchen B. 2350 g.

Gesundes ausgewachsenes Tier. Wird 10 Tage lang durch Injektion von Phenylhydrazin anämisch gemacht. Der Hämoglobingehalt sinkt in dieser Zeit von 45 Proz. bis 14 Proz. Das Tier wird am 18. September tot im Stall gefunden. Eine Blutzählung vor dem Tode kann deshalb nicht vorgenommen werden.

Sektionsbefund.

Er entspricht fast in allen Einzelheiten dem des Kaninchen A. Das Verhältnis der einzelnen Elemente im Knochenmark des Femur ist: Ungranulierte: Granulierten: kernhalt. Roten = 61 : 19 : 20. In Abstrichen der Milz finden sich reichlich kernhaltige Rote. Auch die Anzahl der Myelocyten ist größer als in dem vorigen Fall, während Polymorphkernige nur in geringer Zahl vorhanden sind. In Schnitteu der Milz ist die herdförmige Anordnung der myelociden Elemente sehr deutlich. Die Herde sind zahlreicher und umfangreicher, als bei dem Kaninchen A. Sie sind ausschließlich in der Pulpa lokalisiert. Leber und Lymphdrüsen bieten außer Erscheinungen vermehrten Zerfalls von Erythrocyten in den Lymphdrüsen keinen nennenswerten Befund.

c) Kaninchen C.

Die Dauer der durch fast tägliche Injektionen von Phenylhydrazin unterhaltenen Anämie beträgt 25 Tage. Während dieser Zeit sinkt der Hämoglobingehalt von 75 Proz. auf ca. 18 Proz. (nach Sahli bestimmt.) Die Blutzählung vor dem Tode ergibt: Erythr. 1,3 Mill., Leukoc. 5000, davon 30 Proz. Pseudoeos. Pol, 63 Proz. Ungranulierte, 3,3 Proz. Mastz., 0,7 Proz. Eos., 3 Proz. Myeloc., zahlreiche Normoblasten.

Sektionsbefund.

Starke allgemeine Anämie. Erhebliche Vergrößerung der blaugrauen, weichen Milz. (8 : 1,6 : 0,6 cm). Gewicht 4 g. Knochenmark des Femur blaßgraurot. Ungranulierte: Granulierten: kernh. Roten verhalten sich darin wie 67 : 18 : 15, die Verminderung der beiden letztgenannten Elemente ist also stärker, als bei den beiden vorher erwähnten Kaninchen. Im Schnitt muß man nach Myelocytenherden suchen, so gering ist ihre Zahl.

Die myeloide Umwandlung der Milz ist sehr deutlich. Im Schnitt findet man entsprechend dem Befunde zahlreicher Myelocyten und kernh. Roten im Abstrich viele, zum Teil recht große Blutbildungsherde in der Pulpa. Der Befund entspricht dem bei dem vorigen Kaninchen, nur ausgeprägter.

Die Leber zeigt ausgedehnte Verfettungen. Im Abstrich findet man ziemlich reichlich, jedenfalls reichlicher als im Blut, kernhaltige Rote und Myelocyten. Wie der Schnitt zeigt, sind diese Elemente meist herdförmig in erweiterten Kapillaren gelegen. Auch finden sich in diesen Herden häufig lymphoide Zellen (Myeloblasten?), die oben bereits erwähnt wurden. Kernteilungsfiguren dieser Elemente und der kernhaltigen Roten finden sich ziemlich reichlich, dagegen fehlen Mylocytenkernteilungsfiguren. Die Adventitiazellen sind deutlich gewuchert, enthalten aber keine myeloiden Elemente. Es findet sich keine myeloide Umwandlung der Lymphdrüsen.

d) Kaninchen D.

Das Tier war von vornherein schwächlich und anämisch. Der Hämoglobingehalt sank unter fast täglichen Injektionen von Phenylhydrazin von 50 Proz. auf 17 Proz., um sich in den letzten Tagen wieder auf 22 Proz. zu heben.

Das Tier wird am 26. Versuchstag durch Entbluten getötet.

Der Blutbefund vor dem Tode ergibt: Erythr. 1,1 Mill., Leukoc. 2200, davon 31 Proz. Pseudoeos. Pol., 66 Proz. Ungranul., 2 Proz. Mastz., 0,2 Proz. Eos., 0,8 Proz. Myeloc., sehr spärliche kernh. Rote.

Sektionsbefund.

Abnahme der Mylocyten und kernhaltigen Roten im Knochenmark bei Vermehrung der ungranulierten Elemente. (64 : 13 : 23). Deutliche myeloide Umwandlung der Milzpulpa. Ob in der Leber bereits Blutbildungsherde bestehen, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Im Abstrich finden sich zwar ziemlich reichlich kernhaltige Rote, aber keine oder fast keine Myelocyten. Im Schnitt sieht man intrakapillar gelegene Zellherde, die aus den oben schon mehrfach beschriebenen undifferenzierten Zellen von lymphoidem Typus bestehen. Vereinzelt finden sich in diesen Herden auch kernhaltige rote Blutkörperchen, die sich in der Hauptsache aber zerstreut in den Kapillaren nachweisen lassen Myelocyten können in den oben beschriebenen Herden nicht gefunden werden, ebensowenig Kernteilungsfiguren.

e) Kaninchen E.

Sehr kräftiges Tier. Der Hämoglobingehalt sinkt unter fortdauernden Injektionen von Phenylhydrazin von 85 Proz. auf 18 Proz. Das Tier wird am 24. Tage des Versuches durch Entbluten getötet.

Blutuntersuchung vor dem Tode: Erythr. 1,2 Mill., Leukoc. 1000, davon Pseudoeos. Pol. 31 Proz., Ungranul. 60 Proz., Mastz. 3,5 Proz., Myel. 3 Proz., Eos. 2,5 Proz. kernh. Rote in mäßiger Anzahl.

Sektionsbefund.

Die Zahlenverhältnisse der Knochenmarkselemente im Abstrich sind: 59 Proz. Ungranul. : 21 Proz. Myel. : 20 Proz. kernh. Rote. Die Milz ist groß, wiegt 6 g, zeigt zahlreiche und große Blutbildungsherde in der Pulpa. Die Herde bestehen aus kernhaltigen Roten, Myelocyten und ungranul. Elementen. Auch Kernteilungsfiguren dieser Zellen sind nachweisbar, allerdings spärlich. Auch in der Leber sind vereinzelte Blutbildungsherde zu erkennen. Neben kernhaltigen Roten und Mylocyten finden sich in Leberabstrichen auch reichlich junge Myelocyten mit feinen, violetten Granulationen. In den Lymphdrüsen läßt sich nichts von myeloider Umwandlung erkennen.

f) Kaninchen K.

Das kleine und schwächliche Tier wird 33 Tage lang durch täglich wiederholte Injektionen von Phenylhydrazin anämisch gemacht. Der Hämoglobingehalt sinkt langsam von 68 Proz. auf 18—20 Proz. in den letzten 8 Tagen. 4 Tage vor dem Tode hat das Tier sogar nur 14 Proz. Hämogl., am Tage des Todes aber wieder 24 Proz. Vor der Entblutung werden gezählt: Erythr. 2 Mill., Leukoc. 1800, davon Pseudeos. Po. 34 Proz., Ungranul. 60 Proz., Mastz. 4 Proz., Eos. 1 Proz., Myel. 1 Proz. Sehr spärlich kernhaltige rote Blutkörperchen.

Sektionsbefund.

Zahlenverhältnisse der einzelnen Elemente im Knochenmark: 61 Proz. Ungranul.: 18 Proz. Granul: 21 Proz. KR. Die Milzpulpa enthält zahlreiche Blutbildungsherde, etwa wie im vorigen Falle. Dagegen fehlt die myeloide Umwandlung der Leber.

Diese an 6 Tieren ausgeführte Versuchsreihe beweist, daß es leicht gelingt durch Vergiftung von Kaninchen mit Phenylhydrazin hydrochloricum extramedulläre Blutbildungsherde hervorzurufen. Diese Herde treten zeitlich zuerst in der Milz auf, erst später in der Leber. Um eine myeloide Umwandlung in der Leber zu erhalten, muß man, entsprechend den Angaben von E. Meyer und seinen Mitarbeitern, die Anämie mehrere Wochen lang unterhalten. Dagegen gelingt es, wie meine Versuche zeigen, die ersten Anfänge extramedullärer Blutbildung in der Milz schon nach 8—10 Tagen zu beobachten. Nach etwas mehr wie 3 Wochen finden sich, wenn man für eine genügende Herabsetzung des Hämoglobingehaltes gesorgt hat, ausgedehnte myeloide Herde

in der Milzpulpa. Es ist dabei nicht nötig, während des Versuches Regenerationspausen einzuschieben, die Metaplasie tritt auch ein, wenn man durch tägliche oder nahezu tägliche Injektionen dem Tier keine Zeit zur Erholung läßt.

Ich will nicht behaupten, daß die ersten Anfänge der extramedullären Blutbildung stets unter ähnlichen Verhältnissen schon nach 8—10 Tagen eintreten. Dazu reicht mein Beobachtungsmaterial nicht aus. Soviel aber glaube ich doch mit Sicherheit sagen zu dürfen, daß man nach einer 3 wöchigen Dauer der toxischen Anämie, wenn man dafür sorgt, daß der Hämoglobingehalt auf 20 Proz. oder weniger heruntergeht, regelmäßig auf ausgedehnte Blutbildungsherde in der Milz rechnen kann. Diese Feststellung ist zur Entscheidung der Frage, ob sich Unterschiede in dem Eintreten extramedullärer Blutbildung bei Giftanämien und [posthämorrhagischen Anämien finden, von Bedeutung. Die Versuche von Morawitz mit Blumenthal und Rehn, die sich auf posthämorrhagische Anämien bei Kaninchen beziehen, dauerten 2—4 Wochen. Nach dem, was oben gesagt wurde, hätte man also sehr wohl damit rechnen können, in dieser Zeit schon Milzerythropoëse und -myelopoëse zu finden. Die Autoren konnten aber in keinem ihrer 6 Versuche an Kaninchen etwas Derartiges sehen. Daraus dürfte man berechtigt sein, den Schluß zu ziehen, daß die Bildung myeloider Herde in der Milz bei dieser Form der Anämie in der Tat nicht so leicht und schnell, vielleicht überhaupt nicht zustande kommt. Um diese Behauptung besser belegen zu können, habe ich aber noch eine Anzahl von Kaninchen durch Aderlässe anämisiert. Die Resultate finden sich im folgenden kurz zusammengestellt.

II. Posthämorrhagische Anämien.

Den Kaninchen wurde in der oben beschriebenen Weise täglich oder alle 2 Tage ein Aderlaß von 15—20 ccm, gelegentlich auch mehr, gemacht. Die Versuche wurden möglichst so angelegt, daß sie als Parallelversuche zu den Experimenten mit Phenylhydrazin gelten können. Ich habe mich hier in der Regel auf die Untersuchung des Knochenmarks und der Milz beschränkt.

a) Kaninchen 3. 1440 g.

Dem Tier werden 8 Tage lang in der oben beschriebenen Weise Aderlässe gemacht. Der Hämoglobingehalt sinkt von 63 Proz. bis 32 Proz. (2 Tage vor dem Tode 29 Proz.)

Am 9. Tage durch Entbluten getötet. Blutbefund vor dem Tode: Erythr. 3,2 Mill., Leukoc. 6500, davon 49 Proz. Pseudoeos. Pol., 43,5 Proz.

Ungran., 5 Proz. Mastz., 1,5 Proz. Eos., 1 Proz. Myel., ganz spärliche K. R.

Sektionsbefund.

Mäßige Anämie der inneren Organe. Milz wiegt nur 0,85 g, ist von fester Konsistenz. Im Knochenmark des Femur finden sich 50 Proz. Ungran.: 27 Proz. Granul.: 23 Proz. K. R. Polymorphkernige finden sich hier im Knochenmark ziemlich reichlich und bilden ungefähr die Hälfte aller granulierten Zellen. Im Milzabstrich sieht man vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen und nach langem Suchen ein paar pseudoeosin. Myelocyten. Diese Elemente liegen aber, wie der Schnitt zeigt, einzeln in den Venensinus der Pulpa. Es findet sich nirgends eine Andeutung von Blutbildungsherden in der Milz, ebensowenig in Leber und Lymphdrüsen.

b) Kaninchen 6.

Die Dauer der durch Aderlässe bewirkten Anämie beträgt 19 Tage. Der Hämoglobingehalt nimmt in dieser Zeit von 70 Proz. bis 18 Proz. ab, steigt in den letzten 2 Tagen wieder auf 23 Proz.

Blutbefund vor dem Tode: Erythr. 1,9, Leukoc. 3500, davon 55 Proz. Pol. Pseud., 30 Proz. Ungran., 4 Proz. Mastz., 0,3 Proz. Eos., 0,7 Proz. Myel. Keine kernh. Roten.

Sektionsbefund.

Allgemeine Anämie. Milz wiegt 0,5 g, ist fest, blaßrot. Im Knochenmark des Femur finden sich 43 Proz. Ungran., 29 Proz. Granul., 28 Proz. K. R. Im Milzabstrich sind vereinzelte Myelocyten nach längerem Suchen zu finden, kernhaltige Rote überhaupt nicht. Im Schnitt bietet die Milz nichts Besonderes, ebensowenig Leber und Lymphdrüsen. Keine myeloide Umwandlung.

c) Kaninchen R. II.

Die Versuchsdauer beträgt 19 Tage. Der Hämoglobingehalt sinkt bis 18 Proz. Blutbefund vor dem Tode: Erythr. 1,2 Mill., Leukoc. 2000, davon 52 Proz Po. Pseud., 43 Proz. Ungran., 4 Proz. Mastz., 1 Proz. Eos., keine Myel., ganz vereinzelt K. R.

Sektionsbefund.

Die Milz wiegt 0,85 g, von fester Konsistenz. Im Abstrich finden sich vereinzelt kernh. Rote, keine Myelocyten. Im Schnitt zeigt die Milz normalen Bau. Blutbildungsherde werden vermißt, ebenso auch in Leber und Lymphdrüsen. Die Verminderung der Granulocyten im Knochenmark ist stärker als in dem vorigen Fall.

d) Kaninchen V.

Die Dauer der nur durch Aderlässe unterhaltenen Anämie beträgt 19 Tage. Während dieser Zeit sinkt der Hämoglobingehalt von 70 Proz. auf 18 Proz. am Tage des Todes. 5 Tage vorher war er sogar nur 15 Proz.

Die Blutuntersuchung vor dem Tode ergibt: Erythr. 1,2 Mill., Leukoc. 2800, davon 53 Proz. Po., 44 Proz. Ungran., 1,5 Proz. Mastz., 0,5 Proz. Eos., 1 Proz. Myel., ganz vereinzelt K. R.

Sektionsbefund.

Die Milz wiegt 1 gr., ist von fester Konsistenz. Im Milzabstrich finden sich hier ziemlich reichlich kernh. Rote, ganz vereinzelte Myelocyten. Nirgends sind aber, wie der Schnitt zeigt, Blutbildungsherde zu sehen. Die Erythroblasten liegen vereinzelt in den Venensinus, Kernteilungsfiguren fehlen. Der Befund in Leber und Lymphdrüsen ist ohne Belang. Im Abstrich des Femurmarkes zählt man 50 Proz. Ungran.: 26 Proz. Granul.: 24 Proz. K. R.

e) Kaninchen Z.

Der Versuch dauerte 23 Tage. Im Verlauf dieser Zeit sank der Hämoglobingehalt bis 15 Proz. n. Sahli.

Das Tier wurde tot im Stall gefunden, noch lebenswarm seziert.

Sektionsbefund.

Leichte entzündliche Erscheinungen am l. Ohr (infolge Xylolbehandlung). Die Milz wiegt 0,45 g, ist hart, sehr blaß. Im Abstrich der Milz spärliche K. R., nach längerem Suchen einige Myelocyten. In Schnitten der Milz sind wiederum keine hämatopoëtischen Herde zu sehen. Sonst bietet der Befund nichts Besonderes. Das Knochenmark ist arm an K. R. und Granulocyten. Es überwiegen dort wieder die ungranulierten Elemente.

Wenn man meine 5 Versuche (gemeinsam mit den 6 Experimenten von Blumenthal und seinen Mitarbeitern) den in der ersten Versuchsreihe mit Phenylhydrazin erhaltenen Resultaten gegenüberstellt, so muß man wohl mindestens zu dem Schluß kommen, daß die Giftanämie eine erheblich stärkere Tendenz zur extramedullären Blutbildung zeigt, als die posthämorrhagische Anämie. Bei der Giftanämie hatte ich schon nach 8—10 Tagen mit Sicherheit den Beginn der Milzhämatopoëse nachweisen können, bei der posthämorrhagischen Anämie dagegen ist das selbst nach mehr als 3 Wochen nicht gelungen, zu einer Zeit also, wo man bei Giftanämien regelmäßig schon ganz deutliche Manifestatitionen der Blutbildung in der Milz findet. Es ist zuzugeben, daß starke individuelle Verschiedenheiten der blutbildenden Organe bestehen; das wird weiterhin durch einen Versuch sehr eklatant beleuchtet werden. Die regelmäßigen Differenzen in dem Befunde beider Versuchsreihen wird aber wohl kaum jemand ernstlich auf individuelle Verschiedenheiten zurückführen mögen. Ebensowenig liegt eine Erklärung in der Schwere der Anämie. In beiden Versuchsreihen war der Hämoglobingehalt, sowie die Anzahl der roten Blutkörperchen annähernd gleich stark herabgesetzt, auch zeigte das Knochenmark in annähernd gleicher Weise — bei den durch Aderlässe anämisierten Kaninchen allerdings schwächer — die Vermehrung der ungranulierten Elemente (Myeloblasten) auf Kosten der kernhaltigen Roten und Myelocyten.

Worin liegt der wesentlichste Unterschied der beiden Anämieformen? Bei Aderlässen entsteht die Anämie dadurch, daß eine gewisse Menge Blut das Gefäßsystem verläßt, bei den toxischen Anämien werden aber die Erythrocyten im Organismus selbst zerstört. Sie bleiben also, ebenso wie das Gift, zunächst im Körper. Das veranlaßt unmittelbar die weitere Fragestellung, ob nicht das Vorhandensein des Giftes oder der zerstörten Erythrocyten im Organismus die extramedulläre Bildung myeloider Herde begünstigt. Es wäre auch möglich, daß beide Momente dabei beteiligt sind. Um dieser Frage etwas näher zu kommen, habe ich eine weitere Serie von Versuchen ausgeführt.

Es sollte untersucht werden, in welcher Weise die extramedulläre Blutbildung bei posthämorrhagischen Anämien durch gleichzeitige intraperitoneale Injektion roter Blutkörperchen, die vorher zerstört waren, beeinflußt wird.

III. Posthämorrhagische Anämien mit gleichzeitiger Injektion zerstörter roter Blutkörperchen.

Die Kaninchen dieser Versuchsreihe wurden 1—3 Wochen lang durch Aderlässe anämisiert. Zu gleicher Zeit injizierte ich ihnen meist einen um den anderen Tag teils ihr eigenes Blut, teils das Blut anderer normaler Kaninchen intraperitoneal. Das Blut wurde vor der Injektion durch Mischung mit der gleichen Menge sterilen destillierten Wassers lackfarben gemacht, tüchtig geschüttelt und 1 Stunde oder mehr bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann setzte ich soviel steriles Kochsalz hinzu, daß das destillierte Wasser in eine physiologische Kochsalzlösuug verwandelt wurde. Alle Manipulationen geschahen unter aseptischen Kautelen. Ich habe kein Tier an Peritonitis verloren. Mit dem Fortschreiten der Anämie lassen sich die Erythrocyten zuweilen nur noch schwer oder nich vollständig durch die gleiche Menge destillierten Wassers zerstören. In diesen Fällen habe ich zum Auflösen Äther benutzt. Mit der Injektion wurde gewartet, bis der Äthergeruch ganz verflogen war.

Die folgenden Protokolle unterrichten über die Resultate dieser Versuchsreihe.

a) Kaninchen VI. 2310 g.

Blutbefund vor dem Versuch.

Hgl. 62 Proz. Rote 5,2 Mill., Weiße 8100, Lymph. 34 Proz., Pseud. Po. 46 Proz., Mastz. 7 Proz., Ueb. 11 Proz., Eos. 2 Proz.

Versuchstag	Haemogl. % (nach Sahli)	Blutentnahme ccm	Intraperit. Einspritzung ccm
1	62	20	10
2	49	20	15
3	40	20	—
4	35	20	20
5	32	20	—
6	28	17	20
7	26	25	—

Am 7. Versuchstag wurde das Blut von der A. femoralis entnommen. Das Kaninchen starb nach der Operation.

Blutbefund am 6. Versuchstag:

Rote 2,6 Mill., Weiße 6500, Lymph. 27 Proz., Pseud. Po. 58 Proz., Mastz. 4 Proz., Ueb. 9 Proz., Eos. 1,5 Proz., Myel. 0,5 Proz., ziemlich starke Polychromatophilie.

Sektionsbefund.

4 Punktionsstellen im Peritoneum sehr gut geheilt, Peritoneum zeigt keine Spur von Entzündung. Bauchflüssigkeit nicht vermehrt. Milz 5,0 : 1,1 : 0,2, 0,5 g, blaß, fest, Kapsel intakt. Follikel und Trabekel nicht deutlich. Leber anämisch, Acinuszeichnung undeutlich, Gallenblase prall gefüllt mit dicker, grünschwarzer Galle. Magen enthält Speisereste in großer Menge, Darm zeigt ziemlich gut entwickelte Peyersche Plaques. Mesenterialdrüse nicht geschwollen. Die Zahlenverhältnisse der Knochenmarkselemente im Abstrich des Femurmarks sind: Ungranul.: Granul.: kernhaltige Rote = 54 : 24 : 22. Im Schnitte des Femurmarks ist der wabige Bau gut erhalten, doch schwächer ausgeprägt, wie im normalen Knochenmark. Unter den zelligen Elementen sind die Ungranulierten überwiegend vorhanden. Diese Zellen zeigen keine Granula selbst bei der Färbung nach Altmann Schridde. In Abstrichen der Milz sieht man zahlreiche Myelocyten (in jedem Gesichtsfeld 2—3), noch mehr kernhaltige Rote. Auch Myelocyten mit feinen violetten Granulationen, also ganz junge Formen sind ziemlich zahlreich vorhanden. Im Schnitt erkennt man ein deutliches Überwiegen der Milzpulpa. In ihr sind häufig mehrere Myelocyten mit pseudoeosinophilen Granulis nebeneinander sichtbar, an einer Stelle 13 Exemplare. Auch Kernteilungsfiguren der Myelocyten sind vorhanden, wenn auch nur vereinzelt. In der Umgebung der Myelocytenhaufen finden sich auch Ansammlungen der großen lymphoiden Zellen und von kernhaltigen Roten. In Leber und Lymphdrüsen findet sich keine Andeutung von Blutbildungsherden.

b) Kaninchen VII. 2450 g.

Blutbefund vor dem Versuch:

Hb. 82 Proz., Rote 5,2 Mill., Weiße 9850, Lymph. 52 Proz., Pseud. 32 Proz., Mast. 6 Proz., Ueb. 7 Proz., Eosinoph. 3 Proz.

Versuchstag	Haemogl. %	Rote (Millionen)	Blutentnahme ccm	Intraperiton. Einspritzung ccm
1	82	5.2	20	—
2	65	—	25	20
3	48	3.6	20	—
4	42	—	25	20
5	31	3.2	18	—
6	29	—	13	20
7	27	2.96	15	—
8	26	—	12	20
9	31	3.2	22	—
10	29	2.2	28	20
11	26	1.88	27	—
12	30	2.4	30	20
13	24	1.8	31	—
14	22	1.76	30	20
15	18	1 56	10	—
16	25	1.88	20	20
17	20	1.9	25	—
18	21	1.84	30	20

Am 19. Versuchstag mit Chloroform getötet. Blutbefund vor dem Tode:

Hb. 18 Proz., Rote 1,52 Mill., Weiße 6250, Lymph. 39 Proz., Pseud. 49 Proz., Mast. 7 Proz., Ueb. 4,7 Proz., Myelocyten 0,3 Proz., kernhaltige Rote vermißt. Freie Kerne ganz spärlich. Polychromatophilie ausgeprägt.

Sektionsbefund.

Keine Eiterung an den Injektionsstellen. Allgemeine starke Anämie. Milz : 5,6 : 0,9 : 0,3 cm, 1,1 g, anämisch, Konsistenz fest. Follikel sehr deutlich, Trabekel nicht. Mesenterialdrüse und Leber zeigen keine nennenswerte Veränderung. Femurmark ist sehr weich, ziemlich tief rot, die untere Hälfte des Marks der Tibia besteht ganz aus Fettmark, nur am oberen Teil der unteren Hälfte sieht man punktförmige rote Stellen. Im Abstrich des Femurmarks werden die folgenden Verhältnisse der Zellen konstatiert: Granul.: Ungranul.: Kernhaltigen = 36 : 33 : 31. Viele Myelocyten mit spärlichen metachromatischen Granulis. Auffallend groß ist die Zahl der Kernteilungsfiguren unter den Myelocyten und K.R., in einem Gesichtsfelde oft 3—4. Megakaryocyten finden sich in großer Zahl.

Im Milzabstrich finden sich zwar reichlich granulierte Elemente, es handelt sich aber vorwiegend um Polymorphkernige. Myelocyten finden sich nur sehr spärlich, reichlicher kernhaltige Rote. Im Schnitt erscheint die Pulpa schmal, nirgends finden sich Blutbildungsherde, die kernhaltigen Roten liegen vereinzelt in den Venensinus.

Es bietet also dieser Fall in der Milz keine Erscheinungen extramedullärer Blutbildung, ebensowenig in Leber und Lymphdrüsen. Am Schluß soll noch kurz darauf eingegangen werden.

c) Kaninchen XII. 2950 g.

Blutbefund vor dem Versuch:

Hb. 95 Proz., Rote 5,6 Mill., Weiße 9750, Lymph. 36 Proz., Pseudo 55 Proz., Mast. 3,7 Proz., Ueb. 5 Proz., Eosinoph. 0,3 Proz.

Versuchstag	Haemogl. %	Rote (Mill.)	Blutentnahme ccm	Intraperiton. Einspritzung ccm
1	95	5.6	25	—
2	73	5.28	25	20
3	56	4.96	25	—
4	47	3.84	25	20
5	37	3.2	20	—
6	32	2.8	25	20
7	30	2.4	20	—
8	28	2.08	25	20
9	28	2.16	28	—
10	31	2.2	28	20
11	35	2.75	33	—
12	30	2.24	30	20
13	32	2.59	35	—
14	27	2.0	27	20
15	32	2.4	43	—
16	25	2.0	—	20
17	37	2.51	45	—
18	25	2.04	—	20
19	33	2.28	38	—

Am 20. Versuchstag wurde das Kaninchen mit Chloroform getötet. Blutbefund vor dem Tode: Hgl. 24 Proz., Rote 1,9 Mill., Lymph. 50 Proz., Pseud. 45 Proz., Mast. 1,5 Proz., Ueb. 2,5 Proz., Myelocyten 1,0 Proz. (kernhaltige Rote 1 Proz.)

Sektionsbefund.

Es sei, um Wiederholungen möglichst zu vermeiden, nur bemerkt. daß sich bei diesem Tiere deutliche myeloide Herde in der Milz nachweisen ließen. Es fanden sich Gruppen von 6—7 Myelocyten, einmal eine Kernteilungsfigur, außerdem sehr zahlreiche herdförmig angeordnete kernhaltige Rote und Myeloblasten. Zerfallsmassen roter Blutkörperchen nur spärlich.

d) Kaninchen XI. 2400 g.

Versuchstag	Haemogl. %	Blutentnahme ccm	Intraper. Einspritz. ccm	Versuchstag	Haemogl. %	Blutentnahme ccm	Intraper. Einspritz. ccm
1	55	20	—	13	26	15	—
2	47	20	15	14	29	45	10
3	37	20	—	15	19	—	—
4	28	20	15	16	22	—	10
5	30	25	—	17	24	—	—
6	22	20	10	18	31	35	10
7	24	20	—	19	19	—	—
8	21	20	10	20	22	30	10
9	25	25	—	21	18	—	—
10	24	25	10	22	21	—	10
11	20	25	—	23	24	30	—
12	23	25	10				

Rote vor dem Versuch 5,13 Millionen. Durch die letzte Blutentziehung wurde das Kaninchen zu schwach. Mit Chloroform getötet.

Btutbefund vor der letzten Blutentziehung: Hgl. 24 Proz., Rote 2,25 Mill., Weiße 3200, Lymph. 27 Proz., Pseud. 66 Proz., Mast. 4 Proz., Ueb. 3 Proz., spärliche kernhaltige Rote, keine Myelocyten.

Sektionsbefund.

Allgemeine starke Anämie. An einer Injektionsstelle des Peritoneum sieht man eine ganz kleine, etwa stecknadelkopfgroße fibrinöse Auflagerung. Milz 8,0 : 1,0 : 0.3 cm, 1,95 g, blaß, etwas weich, Struktur undeutlich. Acinuszeichnung der Leber undeutlich. Knochenmark des Femur weich, graurot, das der Tibia ist in den oberen 2/3 in rotes Mark umgewandelt. Die Zahlenverhältnisse der Knochenmarkselemente sind: Ungranul.: Granul.: kernhaltigen Roten = 50 : 26 : 24. Im Schnitte ist der wabige Bau fast vollständig verschwunden. Die Myelocyten ordnen sich mehr gruppenweise. Riesenzellen sind sehr zahlreich. Kernteilungsfiguren spärlich. Im Milzabstrich sieht man massenhaft kernhaltige Rote, einige darunter zeigen Kernteilungsfiguren. Die Myelocyten sind oft herdförmig mehrere Exemplare neben einander gelagert. Im Schnitt sieht man ein schönes Bild der myeloiden Metaplasie der Milz. 5—10 Myelocyten finden sich in der Pulpa in zahlreichen Herden. Eine Knochenmarksriesenzelle wurde in der Pulpa gefunden, neben erythro- und myeloblastischen Herden. Die Leber zeigt im Abstrich kein Zeichen myeloider Metaplasie. Im Schnitt sieht man aber zerstreut einige kernhaltige Rote nebeneinander. Lymphdrüse ohne Zeichen der Metaplasie.

Soweit man berechtigt ist, aus diesen Versuchen allgemein gültige Schlüsse zu ziehen, kann man sagen, daß die Injektion zerstörten Blutes die Entstehung von Blutbildungsherden bei posthämorrhagischen Anämien deutlich begünstigt. Während bei den reinen posthämorrhagischen Anämien, die in der II. Versuchsreihe aufgeführt sind, in keinem Falle Blutbildung in der Milz gesehen wurde, findet sie sich hier unter 4 Versuchen in 3 Fällen, bei dem letzten Kaninchen sogar in schönster Ausprägung. Nur in Versuch b war nichts davon zu sehen. Es ist vielleicht kein Zufall, daß das Femurmark bei diesem Tiere nur sehr geringe Veränderungen gegenüber den Verhältnissen beim Normalen zeigte. Die Zahl der Myelocyten und kernhaltigen Roten war nämlich größer, als bei anderen, in gleicher Weise behandelten Tieren, Kernteilungsfiguren fanden sich in ungemein großer Zahl und trotz ausgiebiger Aderlässe gelang es nur sehr langsam und unvollkommen, den Hämoglobingehalt herabzudrücken. Offenbar handelte es sich bei diesem Tier um eine individuelle ungewöhnliche Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes. Wahrscheinlich ist deswegen die myeloide Umwandlung ausgeblieben. Ich glaube kaum, daß dieser eine Versuch den 3 andern gegenüber schwer in die Wagschale fallen kann

Übrigens wird sich aus den Ergebnissen der letzten Versuchsreihe ersehen lassen, daß es sich hier in der Tat um eine Ausnahme handelt. Die differenten Resultate der beiden Versuchsreihen II und III sind auch nicht etwa darauf zurückzuführen, daß die Injektion der zerstörten Erythrocyten zu entzündlichen Erscheinungen am Peritoneum geführt hat. In jedem Falle wurde ganz besonders sorgfältig auf diesen Punkt geachtet und das Peritoneum abgesucht. Nur in einem Versuch (d) wurde eine stecknadelkopfgroße fibrinöse Auflagerung an einer Punktionsstelle auf dem Peritoneum gefunden, sonst war das Peritoneum immer reizlos.

Der oben konstatierte Unterschied in der Neigung zur myeloiden Umwandlung der Milz bei toxischen und hämorrhagischen Anämien beruht also schwerlich allein auf der Anwesenheit des Giftes im Körper. Sicher spielt, wie 3 Versuche zeigen, auch der Umstand eine große Rolle, daß in dem ersten Falle die Erythrocyten in der Gefäßbahn selbst zerfallen, in dem zweiten ihr aber nur entzogen werden. Es scheint also, daß die untergehenden roten Blutkörperchen Substanzen enthalten und abgeben, die den Wiederersatz des Blutes durch Anregung der Myelo- und Erythropoëse in der Milz begünstigen. Immerhin greift diese Anschauung den Tatsachen ein wenig vor; denn es wurden in der Versuchsreihe III ja nicht allein lackfarbene Blutkörperchen, sondern zugleich auch Serum injiziert. Es besteht also die Möglichkeit, daß schon intraperitoneale Seruminjektion beim anämischen Tier allein genügt, die Blutbildung in der Milz auszulösen. Man ist umso weniger berechtigt, diesen Einwand kurzerhand abzuweisen, als von Carnot (18) behauptet wird, daß Blutserum anämischer Tiere die Blutregeneration anregt.

Um diesem Einwande zu begegnen habe ich eine weitere Versuchsreihe ausgeführt. Sie dient zugleich dazu die Resultate der Versuchsreihe III noch mehr zu sichern.

Die Kaninchen wurden wie bisher durch Aderlässe anämisch gemacht, das steril entnommene Blut defibriniert und steril zentrifugiert. Das Serum ohne rote Blutkörperchen wurde einer Reihe von Tieren allein injiziert. Die andere Serie anämischer Tiere erhielt Injektionen von gewaschenen und dann aufgelösten roten Blutkörperchen.

IV. Posthämorrhagische Anämien mit gleichzeitiger intraperitonealer Injektion von Serum oder gewaschenen roten Blutkörperchen.

a) Kaninchen XIX. 2500 g. (Seruminjektion).

Blutbefund vor dem Versuch: Hb. 68 Proz. Rote 5,32 Mill. Weiße 7750. Lymph. 30 Proz. Pseud. 50 Proz. Mast. 12 Proz. Ueb. 5 Proz. Eosinoph. 3 Proz.

Versuchstag	Haemoglobin %	Blutentnahme ccm	Serum-einspritzung ccm
1	68	20	—
2	53	20	15
3	43	20	—
4	34	20	10
5	31	20	10
6	32	30	15
7	26	—	—
8	30	35	10
9	28	—	—
10	33	—	10
11	38	—	—
12	42	—	10

Nach der Blutentnahme am 12. Tage starb das Kaninchen.

Blutbefund: Rote 4,15 Mill. Weiße 11500. Lymph. 15 Proz. Pseud. 78 Proz. Mast. 3 Proz. Ueb. 3,6 Proz. Myelocyten 0.1 Proz. Eosinoph. 0,3 Proz. Kernhaltige Rote vermißt.

Sektionsbefund:

Allgemeine Anämie. Milz: 6,0 : 0,7 : 0,2 cm 0,55 g, blaßrot. Follikel klein. Knochenmark des Femur tief rot. Die untere Hälfte des Knochenmarks der Tibia graugelb. Die Zahlenverhältnisse der myeloiden Elemente sind: 40 : 24 : 26 = Ungranul.: Granul.: kernhaltigen Roten. Im Schnitt ist der wabige Bau nicht verschwunden. Kernteilungsfiguren sind sehr spärlich, nur einige in einem Schnitt. Riesenzellen sind ziemlich zahlreich. Das Bindegewebe zeigt leichte Aufquellung. Im Milzabstrich sind die kernhaltigen Roten spärlich zerstreut, Myelocyten etwas mehr, aber jedenfalls ist das Auffinden myeloider Elemente sehr mühsam. Im Schnitt sind die Follikel verhältnismäßig groß, in manchen sind Keimzentren deutlich. In den Venensinus sieht man zerstreut wenige kernhaltige Rote. Nirgends Herde von Myelocyten. Leber und Lymphdrüse ohne Metaplasie.

b) Kaninchen XX. 2550 g.
(Blutinjektion)

Blutbefund vor dem Versuch: Hb. 66 Proz. Rote 5,34 Mill. Weiße 7000. Lymph. 25 Proz. Pseud. 57 Proz. Mast. 10 Proz. Ueb. 5 Proz. Eosinoph. 3 Proz.

Versuchstag	Haemoglobin %	Blutentnahme ccm	Intraperitoneale Einspritzung der zerstörten roten Blutkörperchen
1	66	20	—
2	52	20	15
3	44	22	—
4	39	10	15
5	35	10	—
6	33	30	15
7	27	—	—
8	33	40	—

Nach der letzten Operation starb das Kaninchen an Kollaps. Blutuntersuchung vor dem Tode nicht ausgeführt.

Sektionsbefund.

Milz: 7.0 : 0.8 : 04 cm. 1,1 g blaßrot, etwas weich. Follikel ziemlich deutlich. Knochenmark des Femur weich, rot, das der Tibia besteht in dem unteren Drittel aus Fettmark. Abstrich des Femurmarks: Ungranul.: Granulierten: kernhaltigen Roten = 36 : 30 : 34. Im Schnitte sieht man deutlichen wabigen Bau, aber nicht so stark entwickelt wie beim Normalen. Riesenzellen sind ziemlich zahlreich. Im Milzabstrich sieht man stellenweise sehr viele Myelocyten (in einem Gesichtsfelde 3—4), kernhaltige Rote sind zerstreut, ungefähr soviel wie Myelocyten. Im Schnitte sind die kernhaltigen Roten zerstreut in den Venensinus, aber nirgends erythroblastische Herde. Myeloblastische Herde werden auch nicht beobachtet, nur an einer Stelle (zwischen den Venensinus) finden sich mehrere Myelocyten neben einander, daneben einige indifferente Zellen (Myeloblasten). Keine Kernteilungsfiguren.

c) Kaninchen XXIII. 2900 g.
(Seruminjektion).

Versuchstag	Haemoglobin %	Blutentnahme ccm	Serum-einspritzung ccm
1	69	20	10
2	50	20	—
3	42	25	15
4	33	25	—
5	28	25	10
6	25	25	—
7	23	25	10
8	20	25	—
9	17	25	10
10	16	15	—
11	19	—	10
12	25	30	—

Am Morgen des 13 Versuchstags im Stall tot gefunden.

Sektionsbefund:

Milz: 5,5 : 0,9 : 0,3 cm, 0,9 g bläulichrot, etwas weich. Struktur etwas undeutlich. Knochenmark des Femur tief rot, weich. Die untere Hälfte des Tibiamarks ist ganz gelbgrau. Zahlenverhältnisse der myeloiden Elemente im Femurmark sind: Ungranul.: Granul: kernhaltigen Roten: = 44 : 27 : 29. Wabiger Bau ist fast verschwunden. Kernteilungsfiguren der Myelocyten nicht beobachtet,solche kernhaltiger Roten sehr spärlich vorhanden. Im Milzabstrich sind die kernhaltigen Roten sehr spärlich, Myelocyten noch seltener, so daß man mit großer Mühe ein Exemplar finden kann. Im Schnitt sieht man einige kernhaltige Rote in einem Gesichtsfeld, aber niemals herdförmig angeordnet. Myelocyten nur vereinzelt sichtbar. Follikel ziemlich groß, Keimzentren in einigen gut entwickelt. Leber zeigte auch keine myeloide Umwandlung.

d) Kaninchen XXV. 3060 g. (Blutinjektion).

Versuchstag	Haemoglobin %	Blutentnahme ccm	Intrap. Einspritzg. d. zerstörten roten Blutkörperchen ccm
1	68	20	10
2	53	25	—
3	39	20	15
4	32	25	—
5	25	20	10
6	23	20	—
7	25	10	10
8	29	40	—
9	20	—	10
10	28	—	—
11	37	40	10
12	21	—	—
13	23	30	10
14	18	—	—
15	22	—	10
16	25	—	—

Mit Chloroform getötet.

Blutuntersuchung vor dem Tode: Hb. 25 Proz. Rote: 2,05 Mill. Weiße: 9850. Lymph. 23 Proz. Pseud. 68 Proz. Mast. 4 Proz. Ueb. 5 Proz. Keine kernhaltigen Roten und keine Myelocyten. Polychromatophilie deutlich.

Sektionsbefund:

Milz: 4,5 : 0,5 : 0,3 cm. 0,63 g sehr blaß, Follikel undeutlich. Knochenmark des Femur ist tiefrot und weich. Die untere Hälfte des Tibiamarks ist im großen und ganzen gelb grau, aber darin sieht man rötliche Flecke oder Streifen, so daß es etwas diffus rötlich aussieht. Im Absrich sieht man ungranulierte Elemente in großer Zahl (ca 50 Proz.), Myelocyten und kernhaltige Rote sehr stark vermindert. Im Schnitt ist der wabige Bau verschwunden, dagegen ist das fibröse Gewebe etwas gewuchert. Kernteilungsfiguren sehr spärlich, Riesenzellen vermindert. Im Milzabstrich massenhafte kernhaltige Rote und viele Myelocyten. Kernteilungsfiguren der beiden Zellarten mehrfach beobachtet. Im Schnitt sieht man ein schönes Bild der myeloiden Metaplasie der Milz. In der Leber keine Metaplasie.

e) Kaninchen XXVI. 2615 g. (Seruminjektion).

Versuchstag	Haemoglobin %	Blutentnahme ccm	Intrap. Einspritzg. des Serums ccm
1	60	25	10
2	45	30	—
3	33	25	10
4	30	25	—
5	23	25	10
6	19	20	—
7	20	10	10
8	22	—	—
9	27	25	10
10	21	—	—
11	25	30	10
12	20	—	—
13	22	—	10
14	25	—	—

Am 14. Tag. Rote 2,5 Mill. Weiße 7500 gefunden. Abstrich nicht gemacht. Am 15. Versuchstag fand man das Kaninchen tot im Stall.

Sektionsbefund.

Milz bläulichrot, weich, Struktur undeutlich, 5,0 : 0,8 : 0,2 cm. 0,7 g. Knochenmark des Femur ist tiefrot, das der Tibia im oberen 1/3 blaßrot, in den unteren 2/3 gelbgrau. Knochenmarkabstrich des Femur zeigt Ungranul.: Granul: kernhaltigen Roten = 55 : 20 : 25. Im Schnitt sieht das Mark nicht wabig aus. Die zelligen Elemente sind nicht stark gewuchert. Das fibröse Gewebe dagegen zeigt ziemlich deutliche Wucherung, Riesenzellen vermindert. Im Milzabstrich sieht man oft einige kernhaltige Rote in einem Gesichtsfeld, aber die Myelocyten sind sehr spärlich. Im Schnitt ist kaum ein Myelocyt zu finden. Die kernhaltigen Roten sind zerstreut in den Venensinus. Keine myeloide Umwandlung.

Leider war ich nicht in der Lage, diese sehr schwierigen und zeitraubenden Versuche in größerer Zahl auszuführen. Trotzdem kann man wohl behaupten, daß die myeloiden Herde der Milz, die nach Injektion zerstörten Blutes in die Bauchhöhle bei anämischen Tieren auftreten, sicher nicht auf den Gehalt des Blutes an Serum zu beziehen sind. Bei keinem der 3 durch Aderlässe anämisierten Kaninchen, denen nur Serum eingespritzt worden war, konnte irgend eine Andeutung von Myelopoëse in der Milz gesehen werden. Dagegen fand sich nach 16 tägiger Dauer der Anämie bei dem Kaninchen d) eine sehr schöne myeloide Umwandlung der Milz. Dieses Tier hatte nur gewaschene und zerstörte rote Blutkörperchen intraperitoneal erhalten. Wenn die Umwandlung bei dem ähnlich behandelten Kaninchen b) fehlte, so kann das wohl auf die zu kurze Dauer des Versuches bezogen werden. Immerhin ist es auch möglich, daß hier individuelle Unterschiede der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks eine ausschlaggebende Rolle spielen. Bei der großen Anzahl von Versuchen aber, die teils von anderen, teils von mir an Kaninchen ausgeführt worden sind, die durch Aderlässe anämisch gemacht worden waren, kann man unmöglich annehmen, daß das Ausbleiben der myeloiden Umwandlung der Milz allein auf individuelle Differenzen zurückgeführt werden darf. Dasselbe gilt auch für die Tatsache, daß bei ganz ähnlich behandelten Kaninchen Blutbildungsherde in der Regel schnell entstehen, wenn man ihnen lackfarbenes Blut intraperitoneal injiziert.

Es scheint mir daher genügend begründet anzunehmen, daß es für die extramedulläre Blutbildung keineswegs gleichgültig ist, ob die zerstörten oder außer Funktion gesetzten Blutkörperchen im Körper verbleiben oder ihm entzogen werden. Man darf wohl annehmen, daß die Blutkörperchen — denn diese sind wohl das

Ausschlaggebende, wie die IV. Versuchsreihe wahrscheinlich macht — Substanzen enthalten, die die Entstehung extramedullärer Blutbildungsherde beim anämischen Tier begünstigen. Diese Beobachtung steht übrigens nicht ganz vereinzelt da. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß Grafe und L. Müller (19) kurz nach einem Anfall von paroxysmaler Hämoglobinurie, wo es ja auch zu einer reichlichen Zerstörung roter Blutkörperchen kommt, zahlreiche Myelocyten und kernhaltige Rote in der Blutbahn gesehen haben, offenbar wohl als Ausdruck eines starken Reizes, der die blutbildenden Organe getroffen hatte.

Daß die Differenz zwischen toxischen und posthämorrhagischen Anämien kaum allein auf den Grad der Knochenmarksinsuffizienz zu beziehen ist, habe ich schon hervorgehoben. In beiden Fällen sieht man die Myelocyten und kernhaltigen Roten mehr und mehr zurücktreten. Es entsteht ein myeloblastisches Mark.

Es liegt mir übrigens fern zu behaupten, daß der bei Giftanämien vorliegende Zerfall der Erythrocyten in der Blutbahn das alleinige Moment ist, was die extramedulläre Blutbildung hier so schnell möglich macht im Gegensatz zur posthämorrhagischen Anämie. Jedenfalls ist er aber, wie ich versucht habe zu zeigen, ein wichtiger Faktor. Vielleicht würde es sich lohnen Untersuchungen darüber anzustellen, ob auch die Dauer der Blutregeneration im Zusammenhang mit der Ausbildung extramedullärer Blutbildungsherde durch Einverleibung zerstörter Blutkörperchen begünstigt wird.

Noch einige Worte über die Beschaffenheit der myeloid veränderten Milz. Bei den Giftanämien war sie meist enorm vergrößert, blaurot, weich, selbst wenn die myeloiden Herde klein waren. Diese Vergrößerung hat offenbar mit der myeloiden Umwandlung nichts zu tun. Es handelt sich um einen spodogenen Milztumor. der durch den starken Erythrocytenzerfall zustande kommt. Das zeigen die Fälle meiner III. Versuchsreihe, bei der offenbar weniger Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen in der Milz zur Ablagerung kamen.

In allen meinen Fällen, in denen es zur myeloiden Umwandlung kam, waren die Milzfollikel auffallend klein und machten den Eindruck durch die Pulpa gedrückt zu sein. Diese Erscheinung ist in neuerer Zeit von mehreren Seiten, z. B. von Meyer und Heineke gebührend hervorgehoben, von Ziegler (20) sogar zum Ausgangspunkt einer weitgreifenden Hypothese gemacht worden.

Die durch Hämorrhagien und Blutgifte hervorgerufene Leukocytose kann, wie meine Versuche zeigen, im weiteren Verlauf der

Anämie vollständig verschwinden. Es kann sogar Leukopenie eintreten.

Herrn Dr. Morawitz spreche ich für die Anregung zu diesen Untersuchungen und für die teilweise Überlassung des Materials meinen besten Dank aus.

Zusammenfassung.

1. Bei der experimentellen Giftanämie der Kaninchen, die man durch Injektionen von salzsaurem Phenylhydrazin hervorruft, können die ersten Anfänge einer extramedullären Blutbildung in der Milz schon in 8—10 Tagen beobachtet werden. Nach ca. 3 Wochen sind regelmäßig ausgedehntere Blutbildungsherde in der Milzpulpa zu sehen. In der Leber tritt Erythro- und Myelopoëse erheblich langsamer und nur bei längerer Dauer der Anämie ein.

2. Im Gegensatz zur experimentellen Giftanämie zeigt sich bei der durch Aderlässe unterhaltenen Anämie in 1—4 Wochen keine Andeutung einer myeloiden Umwandlung der Milz, selbst wenn die Anämie sehr schwer ist und eine bedeutende myeloblastische Umwandlung des Marks sich findet. Man kann also sicherlich einen Unterschied in der Tendenz zur Entstehung extramedullärer Blutbildungsherde bei beiden Formen der experimentellen Anämie annehmen.

Ob es überhaupt möglich ist, allein durch lange fortgesetzte Blutentziehungen Milzerythro- und Myelopoëse zu erhalten, weiß ich nicht. Es besteht aber kein Zweifel, daß es zum mindesten erheblich schwerer gelingt, als bei den Anämien durch Phenylhydrazin.

3. Dieser Unterschied ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß bei der toxischen Anämie ein ausgedehnter Zerfall roter Blutkörperchen im Organismus stattfindet, während bei der posthämorrhagischen Anämie die Blutkörperchen die Gefäßbahn verlassen; denn es gelingt bei Tieren, die man durch Aderlässe anämisch macht, schon in ziemlich kurzer Zeit Blutbildungsherde in der Milz zu erhalten, wenn man ihnen zu gleicher Zeit lackfarbenes Blut intraperitoneal injiziert.

4. Die Wirkung dieses lackfarbenen Blutes ist auf die Blutkörperchen, nicht auf das Serum zu beziehen. Es ist wahrscheinlich, daß aus zerfallenen Blutkörperchen Substanzen frei werden, die die Entstehung extramedullärer Blutbildungsherde anregen.

Literaturverzeichnis.

1) M. B. Schmidt. Zieglers Beiträge. Bd, 11. 1892. S. 199.
2) Kurpjuweit. D. Arch. f. Klin. Med. Bd. 80. S. 167.
3) E. Meyer u. Heineke. Dortselbst. Bd. 88. 1907. S. 435.
4) Dominici. Arch. de méd. experim. 1900 u. 1901 u. 1902.
5) Eliasberg. Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in der Milz der Säugetiere. I. D. Dorpat 1893. S. 1.
6) Popoff. cit. n. v. Domarus (Nr. 9.)
7) Tallquist. Über Blutgiftanämie. 1899. S. 1.
8) Heinz. Virchows Arch. 168. 1902. S. 485.
9) v. Domarus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 58. 1908. S. 319.
10) Morris. The Johns Hopkins Hosp. Bull. Vol. XVIII. 1907. S. 200.
11) Bizzozero u. Salvioli. Centralbl. f. med. Wissensch. 1879. S. 273.
12) Foà u. Carbone. Zieglers Beitr. Bd. 5. 1889. S. 227.
13) Neumann. Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 3. 1881. S. 411.
14) Blumenthal u. Morawitz. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. S. 25.
15) Morawitz u. Rehn. Ebenda. Bd. 92. S. 109.
16) E. Meyer. Münch. med. Wchschrft. 1908. S. 1161.
17) Gruber. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1908. Bd. 58. S. 292.
18) Carnot. C. r. soc. biol. 1906. (Mehrere Mitteilungen.)
19) Grafe u. L. Müller. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59. 1908. S. 97.
20) Ziegler. Experim. u. klin. Unters. über die Histogenese d. myeloid. Leukämie. Jena 1906.

IV.

Aus der medizinischen Klinik in Greifswald.
(Prof. O. Minkowski.)

Kann das nicht in den Darm sezernierende Pankreas auf die Nährstoffresorption einwirken?

Von

Ugo Lombroso, Privatdozent, Rom.

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich eine Reihe von Versuchen mitgeteilt, auf Grund deren ich zu dem Schlusse gelangte, daß die Störungen der Nährstoffresorption infolge von Pankreasextirpation nicht nur durch die Abwesenheit des äußeren Pankreassekretes, sondern hauptsächlich durch das Fehlen einer anderen Pankreasfunktion bedingt sind, bei deren Ausfall nur eine sehr schwache Wirkung des Pankreassekretes im Darme möglich ist.

Dieser Schluß ist, besonders was die Fettresorption anbelangt, neulich von einigen Forschern, Heß[2]), Sinn[3]), Burkhardt[4]) angegriffen worden; diese Forscher haben aber bei ihren Entgegnungen nicht allen meinen Versuchen Rechnung getragen; andererseits sind viele der gegen mich erhobenen Bedenken schon in meiner Arbeit selbst vorausgesehen und experimentell widerlegt worden. Dennoch hielt ich eine Fortsetzung meiner Versuche für zweckmäßig, damit die Deutung meiner Befunde auch durch die neuen Kenntnisse, welche durch die Arbeiten der genannten Forscher gewonnen worden sind, nicht zweifelhaft gemacht werden könnte.

---

1) U. Lombroso — Über die Beziehungen zwischen .... usw. Pflügers Archiv 1906, Bd. 112, S. 531.

2) O. Heß. Die Ausführungsgänge des Hundepankreas. Pflügers Archiv 1907, Bd. 118.

3) Sinn. Der Einfluß experimenteller Pankreasunterbindungen auf die Nahrungsresorption. Inaug. Diss. Marburg, 1907.

4) Burkhardt. Über die Leistungen verlagerter Pankreasstücke für die Ausnutzung der Nahrung im Darm. Inaug. Diss. Greifswald, 1908.

Ich will vor allem den Inhalt meines oben erwähnten Aufsatzes uud die gegen denselben gemachten Einwände kurz zusammenfassen.

Ich beobachtete, daß die Unterbindung und Durchschneidung der zwei Pankreasausführungsgänge des Hundes nicht die schweren Störungen der Nährstoffresorption zur Folge haben, welche auf die Extirpation der Drüse zu folgen pflegen. Um die Möglichkeit auszuschließen, daß das Pankreas deswegen auf die Nährstoffresorption einwirkte, weil ein anderer Ductus oder die wiederhergestellten operierten Ductus das Sekret noch immer in den Darm einleiteten, wiederholte ich die Versuche an Tieren, an welchen ich ein Pankreasstück (den Proccus uncinatus [1])) unter die Bauchhaut verlagert und das übrige Pankreas entfernt hatte. Auch unter diesen Bedingungen beobachtete ich eine viel bessere Nährstoffresorption als nach gänzlicher Abtragung des Pankreas.

Einige Forscher, Abelmann [2]), Rosenberg [3]), Pflüger [4]), welche unter ähnlichen Bedingungen wie ich, dieselbe Erscheinung wahrgenommen hatten, nahmen an, daß die Nährstoffresorption doch von der Gegenwart des äußeren Pankreassekretes im Darme abhinge, indem (was jedoch nicht direkt bewiesen wurde) das Pankreassekret noch produziert, resorbiert, durch die Blutbahn den anderen Verdauungsdrüsen zugeführt und von diesen in den Darm ergossen werden sollte.

Um dieser Möglichkeit zu entgehen, wiederholte ich meine Versuche an Hunden mit Pawlowscher Pankreasdauerfistel und unterbundenem Nebenductus, bei denen das äußere Sekret nicht in den Darm gelangte, sondern frei abfloß (und daher auch eine Resorption nicht angenommen werden konnte); auch bei dieser Versuchsanordnung blieb das Resultat das nämliche.

Da ferner die Exstirpation der Drüse unter allen diesen Bedingungen von den bekannten Störungen der Nährstoffresorption gefolgt war, schloß ich aus diesen Versuchen, erstens, daß die Nährstoffresorption in beträchtlichem Maße auch dann

1) Für die Nomenklatur s. Pflüger. Untersuchung über den Pankreasdiabetes Pflügers Arch. Bd. 118. 1907.

2) Abelmann. — Über die Ausnutzung der Nährstoffe nach Pankreasexstirpation usw. Inaug. Diss. Dorpat 1890.

3) Rosenberg — Über den Einfluß des Pankreas auf die Resorption der Nahrung. Pflügers Arch. Bd. LXX, 1898.

4) Pflüger. — Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Pflügers Arch., Bd. 105, 1905.

stattfinden kann, wenn das Pankreas nicht in den Darm gelangt, zweitens, daß die Gegenwart des Pankreas im Organismus auch unter solchen Verhältnissen für die Resorption von Belang ist.

Um zu erfahren, in welcher Weise das nicht mehr in den Darm sezernierende Pankreas auf die Nährstoffresorption einwirkt, habe ich vor allem festzustellen versucht, ob entsprechend dem Unterschiede der Nährstoffresorption bei nicht in den Darm sezernierendem, aber noch gegenwärtigem Pankreas und bei exstirpiertem Pankreas, eine ähnliche Veränderung der enzymatischen Tätigkeit der anderen Verdauungsdrüsen anzutreffen wäre. Ich führte deshalb die Prüfung der enzymatischen Tätigkeit des Speichels, der Galle und des Darmsaftes unter beiden Bedingungen aus; da kein Unterschied in den enzymatischen Eigenschaften dieser Sekrete [1]) angetroffen wurde, zog ich den Schluß, daß der vom nicht in den Darm sezernierenden Pankreas auf die Nährstoffresorption ausgeübte Einfluß mit keinerlei Veränderung der enzymatischen Eigenschaften der anderen Verdauungsdrüsen verbunden ist.

Es soll damit keineswegs gesagt sein, daß die Verdauung und die Resorption unabhängig von der Wirkung der Enzyme vor sich gehen, und daß das äußere Pankreas bei diesem Prozesse nicht beteiligt ist. Eine derartige Behauptung wäre ganz und gar irrig und würde der elementarsten Kenntnis von der Zweckmäßigkeit der Funktion widersprechen. Wozu sollte denn dann in den Darm, u. z. gerade wenn die Nahrung hineingelangt, ein Sekret mit den jedesmal zur Resorptionsfähigmachung der Nahrung geeignetsten Eigenschaften einfließen, wenn nicht eben, um an diesem Prozesse teilzunehmen? Was jedoch aus den erhobenen Befunden mit Recht gefolgert werden konnte, war, daß bei dem komplizierten Verdauungs- und Resorptionsprozesse außer den enzymatischen Wirkungen des Darmkanals noch andere Faktoren mitspielen müssen und daß diesen Faktoren das Pankreas unabhängig von seiner äußeren Sekretion zuzuzählen ist.

---

1) Merkliche Unterschiede in den enzymatischen Eigenschaften dieser Sekrete wurden auch bei Vergleichung ihrer Wirkung bei normalem und bei nicht in den Darm sezernierendem Pankreas nicht beobachtet. Eine Ausnahme fand ich in einem einzigen Falle; hier wurde nach Verlagerung eines Pankreasteiles unter die Haut eine bedeutende Steigerung der enzymatischen Wirkung des Darmsaftes beobachtet. Diese blieb dann auch nach Exstirpation des Pankreasteiles bestehen.

Wir wissen, daß nach Pankreasexstirpation infolge des Ausfalls seiner inneren Funktion besondere Verhältnisse im Organismus geschaffen werden; diesen ist es vielleicht zuzuschreiben, daß die Nährstoffresorption nicht in derselben Weise vor sich gehen kann, wie bei erhaltenem Pankreas, und dies bei unveränderten enzymatischen Verhältnissen im Darme. Näher aufgeklärt kann dies nur werden durch Hypothesen, worunter mir folgende nicht unmöglich scheint: Unter den vielen Erscheinungen, welche infolge des Ausfalls der inneren Pankreasfunktion auftreten, tritt bekanntlich als eine der ersten die Hyperglykämie auf. Nun wirkt aber die Hyperglykämie schädigend auf viele Gewebe (Hoden, Muskeln usw.) und es könnte daher angenommen werden, daß sie auch eine Störung der Tätigkeit des Darmepithelien bedinge.

An diese Möglichkeit hat bereits Minkowski[1]) gedacht, indem er sagt: „Es wäre denkbar, daß es überhaupt nicht eine Einwirkung auf die zugeführten Fette ist, durch welche das Pankreas in der Norm die Resorption derselben vermittelt, sondern daß dieses Organ von Einfluß sei auf die Tätigkeit der resorbierenden Elemente der Darmes". Doch wies er diese Annahme zurück auf Grund der Beobachtungen Abelmanns über die Resorption des in Form von Milch zugeführten Fettes auch nach der Pankreasexstirpation.

Vielleicht spricht dafür, daß die besonderen, durch das Fehlen der inneren Pankreasfunktion bedingten Verhältnisse an und für sich, wenn auch vielleicht indirekt, ein Hindernis für die Verdauung und die Resorption darstellen, auch der Umstand, daß es nur schwer und unvollständig gelingt, durch Darreichung von Pankreaspräparaten die Ausnutzung des Fettes so zu gestallten, wie es in der Norm der Fall ist. Denn wie Abelmann, Sandmayer u. a., so habe auch ich beobachtet, daß, wenn einem pankreaslosen Hunde Pankreasbrei gereicht wird, die Nährstoffresorption sich zwar bessert, aber nicht gleich wird derjenigen, welche beobachtet wird, wenn das Pankreas noch erhalten ist, aber nicht mehr in den Darm sezerniert. Da ein Zweifel auftrat, daß für eine gewisse Unwirksamkeit des Pankreasbreies eine Zerstörung seiner Enzyme im Magen oder eine Verschiedenheit desselben vom Pankreassekrete verantwortlich gemacht werden könnte, änderte ich den Versuch in folgender Weise um.

In das an die Bauchwand fixierte Duodenum eines pankreaslosen Hundes wurde das aus der Pankreasdauerfistel eines anderen

1) Minkowski. Zur Lehre von der Fettresorption. Berlin. Klin. Wochenschrift 1890 Nr. 15.

Hundes gewonnene Sekret eingeführt, u. z. unter Anwendung aller jener Maßregeln, die diese Einführung so ähnlich als möglich einer natürlichen Sekretion machen sollten. In zwei derart eingerichteten Versuchen nahm das Fett im Kote nicht wesentlich ab.

Indem ich jetzt zu demjenigen übergehe, was gegen die aus meinen Versuchen hervorgehenden Schlüsse eingewendet worden ist. so haben vor allem Heß[1]) und sein Schüler Sinn[2]) gezeigt, daß am Hundepankreas oft überzählige Ductus vorhanden sind. Heß folgert daraus, daß bei meinen an Unterbindung und Durchschneidung der zwei Ductus operierten Hunden die beobachtete Nährstoffresorption stets auf die Gegenwart eines überzähligen Ductus zurückzuführen ist. Auch ich habe mich davon überzeugt, daß häufig mehr als zwei Ausführungsgänge vorhanden sind. Indessen hat auch Heß in seinen Versuchen nicht immer die Gegenwart eines dritten Ganges beobachtet. Er folgert, daß dies in meinen Versuchen immer der Fall war nur ab invertitis, nämlich gerade aus dem Umstand, daß die Fettresorption beträchtlich war. Daß aber dieser Grund gar nicht stichhaltig ist, ging schon aus den Versuchen mit Verpfropfung eines Pankreasteiles hervor. Vollkommen widerlegt wird die Annahme von Heß aber durch die Versuche Burkhardts[3]) bei denen unter Verhältnissen, unter denen ein direkter Einfluß von Pankreassekret in den Darm ganz ausgeschlossen war, eine bis an die 80 Proz. reichende Fett- resorption beobachtet wurde.

Burkhardt glaubt aber, daß, auch wenn das Pankreas vom Darme getrennt ist, sein Einfluß auf die Nährstoffresorption sich nur durch die Gegenwart seiner Sekrete im Darm geltend mache, u. z. in der Weise, daß bei behindertem Abflusse das Sekret sich in der Drüse stauen, auf dem Blutwege zu anderen Drüsen gelangen und durch diese ausgeschieden werden, bei freiem Abfluß aus der Bauchfistel aber aufgeleckt und auf diesem Wege wieder in den Darm gelangen soll.

Burkhardt liefert aber keine experimentellen Beweise für die Annahme, daß das Sekret eines vom Darme abgetrennten Pankreasanteils resorbiert und durch andere Drüsen wiederausgeschieden werde. Er beschränkt sich darauf, meinen vergleichenden Versuchen über die enzymatische Tätigkeit der Sekrete (Galle, Darmsaft, Speichel) bei normalem, bei nicht in den Darm sezernierendem und endlich bei exstipiertem Pankreas auf Grund der Möglichkeit, daß ein dritter Gang das Pankreassekret in den Darm einführte, jeden Wert abzusprechen und glaubt seine Annahme durch den Umstand gestützt, daß in einem (einzigen) Falle mit Verlagerung des Pankreas unter die Bauchhaut

1) O. Hess. l. c.
2) Sinn l. c.
3) Burkhärd, l. c.

ich eine Veränderung der enzymatischen Verhältnisse des Darmsaftes beobachtete. Diese Beobachtnng spricht jedoch nicht für die Annahme Burkhardts deswegen, weil die Veränderungen der enzymatischen Wirksamkeit des Darmsaftes bei diesem Tiere auch nach Exstirpation des betreffenden Pankreasanteils fortbestanden. Es bezogen also die Darmdrüsen die gefundenen Enzyme nicht vom Pankreas und es war auch nicht das Fehlen dieser Enzyme die Ursache, daß das Fett gleich nach der Pankreasexstirpation im Kote zunahm.

Um ferner zu beweisen, daß, wenn das ganze Pankreassekret statt in den Darm nach außen abfließt, die Nährstoffresorption durch das aufgeleckte und so wieder eingeführte Sekret beeinflußt wird, teilt Burkhardt einige an einem Hunde mit unter die Bauchhaut verlagertem Processeus uncinatus ausgeführte Versuche mit. Hier konnte sich das Sekret frei auf die äußere Bauchoberfläche ergießen. Nun wurde in einem Versuche das Tier am Lecken gehindert; der größte Teil des dargereichten Fettes (77 Proz.) erschien im Kote. In einem anderen Versuche aber vollzog sich, obwohl das Tier das Sekret nicht auflecken konnte, die Nährstoffresorption fast in gleichem Maße wie wenn das Tier leckte. Burkhardt glaubt aber, daß dieses letzte Ergebnis den aus dem ersten gezogenen Schluß nicht widerlegen könne und erklärt die beträchtliche, auch ohne das Auflecken beobachtete Resorption durch die Annahme, daß ein Teil des Sekretes resorbiert worden sei; diese Annahme sei gestützt durch die Tatsache, daß seit dem ersten Versuche die Menge des in einer bestimmten Zeiteinheit abfließenden Sekretes abgenommen und den Umstand, daß in der Zwischenzeit die Fistel sich oft verstopft und das Sekret im Pankreas sich gestaut habe. Ohne mich in eine detaillierte Diskussion der Burkhardtschen Versuche einzulassen, will ich folgendes nur hervorheben: Wollte man auch annehmen, daß die von ihm nur einmal beobachtete Erscheinung konstant wäre (was nicht der Fall ist), daß nämlich bei gänzlichem Ausfließen des Sekretes die Fettresorption nur dann erfolgt, wenn das Sekret durch Auflecken wieder in den Darm gelangt, so würde dieser Umstand den Schluß nicht widerlegen, zu dem ich gelangt bin. Denn um zu beweisen, daß die Gegenwart des außerhalb des Darmes sezernierenden Pankreas auf die Nährstoffresorption ausschließlich durch die enzymatische Tätigkeit seines aufgeleckten Sekretes einwirkt, wäre es notwendig gewesen, zu zeigen, daß auch, wenn die besonderen durch die Pankreasexstirpation geschaffenen Verhältnisse einsetzen, die daraus erwachsenden Störungen der Nährstoffresorption durch Darreichung einer Mengc von Pankreassekret vollständig beseitigt werden können. Ich habe aber, wie oben gesagt, auch durch Darreichung von zehn- oder zwanzigmal soviel Sekret als der Burkhardtsche Hund auflecken konnte, nie eine solche Resorption beobachtet, wie sie in jenem Falle erzielt wurde.

Daher habe ich es für lohnenswert erachtet, die Burkhardtschen[1]) Versuche wiederaufzunehmen, fortzusetzen und zu vervoll-

1) Burkhardt selbst gibt am Schlusse seines Aufsatzes an, daß er nicht seine Versuche sofort habe fortführen können wie es notwendig gewesen wäre, um seine Schlüsse stärker zu begründen.

ständigen. Sehr förderlich für mich war es, daß mir Herr Prof. Minkowski gestattete, diese Versuche in seinem Laboratorium fortzusetzen und mir nicht nur die reichen Hilfsmittel desselben zur Verfügung stellte, sondern das Material für meine Versuche persönlich vorbereitete. Für diese und jede andere Unterstützung sei ihm auch hier ergebenst gedankt.

Meine Versuche wurden an zwei eigens mit Dauerfistel des Processus uncinatus und zugleich Exstirpation des übrigen Pankreas operierten Hunden ausgeführt.

Die Bestimmung des Fettgehaltes des Kotes erfolgte nach dem Verfahren von Rosenfeld[1]).

In einer gewissen Anzahl von Bestimmungen wurden ferner gleichzeitig die Verfahren von Soxhlet (zur Bestimmung der Seifen) und von Kumagawa und Suto[2]) angewendet. Durch letzteres Verfahren erhielt ich eine etwas größere Fettextraktion als durch die anderen Methoden; doch war der Unterschied geringer als der von Inava[3]) beobachtete. Das dürfte auf den Umstand zurückzuführen sein, daß ich fettreichen Kot untersuchte und daß die Methode von Kumagawa und Suto eben umso größere Unterschiede zeigt, je ärmer an Fett die untersuchte Substanz ist. Der Fettgehalt des Fleisches wurde nach Kumagawa und Suto bestimmt, derjenige des Brotes aus den Königschen[4]) Tabellen entnommen. Die Stickstoffbestimmung erfolgte nach der Kjeldalschen Methode. Die Butter war von derselben Vorratsmenge genommen, deren Fettgehalt bekannt war.

Die Tiere wurden durch die ganze Dauer des Versuches im Stoffwechselkäfig gehalten. Um die Hunde am Lecken zu hindern und um gleichzeitig durch eine beständige Contention nicht allzu störend einzuwirken, wurde der Bauch durch eine geeignete Umhüllung aus Wachsleinwand bedeckt, zwischen diese und den Leib jedoch behufs Aufnahme des Sekretes eine dicke Baumwollschicht gelegt, welche zweimal täglich gewechselt wurde. Es wurde auch die Bauchhaut sorgfältig mit Vaselin bestrichen, damit sie nicht durch den fortwährenden Kontakt des Darmsaftes geschädigt würde. Trotz wiederholten Einstreichens traten aber doch Rötung und Exchoriationen auf, glücklicherweise jedoch ohne tiefere Läsionen.

Die Bestimmungen wurden an dem 4 bis 6 Tage hindurch gesammelten Kote ausgeführt. Es wurden mit Rücksicht auf den besonders in Frage stehenden Fettstoffwechsel Zeiträume von 1 bis 2 Tagen eingeschoben, während deren die Darreichung von Fett (aus-

---

1) Rosenfeld: Fettbildung. Ergebn. d. Physiologie. 2. Abt. I. Biochem. 50.

2) Kumagawa und Suto: Quantitave Bestimmung von Fett und unverseifbaren Substanzen usw. Biochemische Zeitschrift 1908, S. 212.

2) Inava: Über die Fettbestimmungen der Faeces usw. Biochemische Zeitschrift 1908, S. 348.

4) König: Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel.

genommen natürlich die geringe in Brot und Fleisch enthaltene Menge) eingestellt wurde. Die tägliche Nahrung wurde in zwei Mahlzeiten zugereicht, ausgenommen am ersten und letzten Tage jedes Zeitraumes, an denen sie auf einmal abends oder morgens eingegeben wurde, damit nach Verstreichung von 36 Stunden sämtlicher Kot gesammelt werden konnte.

I. Hündin, 8,300 kg schwer.

4. VII. 1908. Exstirpation der Pars lienalis und des Corpus. Verlagerung des Processus uncinatus unter die Haut und Präparation der Fistel nach Minkowski[1]). Primäre Heilung.

Am 5., 6., 7. VII. wird Zucker im Harn gefunden.

Am 7. VII. Zucker polarimetrisch bestimmt 1,5 Proz., nach Fehling-Lemand 1,7 Proz.

An den folgenden Tagen verschwindet wieder der Zucker aus dem Harne, um auch nach Fütterung mit Kohlehydraten nicht wieder aufzutauchen.

10. VII. 08. Gew. 7,500 kg. Vom 10. bis 17. VII werden täglich 200 g Brot, am 12., 13., 14., 15. VII. überdies 300 g Butter (Maximaldosis) verfüttert. Der an den Tagen 12., 13., 14., 15.. 16. VII. gesammelte Gesamtkot hat ein Gewicht von 1230 g, nach Eintrocknung von 431 g. Fett im Kote = 251,41 g.

Nahrungsfett:	in Butter	g	1020
	in Brot	g	4
			1024

17. VII. 08. Gew. 7,100 kg. Das Tier wird so verbunden, daß es an dem Auflecken des Saftes verhindert ist.

Verfütterung von 200 g Butter. Die zweite Portion wird am 18. morgens gefressen.

18. VII. Verfütterung von 200 g Brot und 300 g Butter. Die erste Hälfte wird am Morgen mit derjenigen des Abends vorher gefressen, die zweite Portion wird nicht gefressen.

19. VII. Zweite Portion fast gar nicht gefressen. Die Speise wird verweigert.

20. VII. Fettkost wird verweigert. 200 g Brot dagegen werden verzehrt.

Es wird der Kot der Tage 17.—21.VII., 12 Uhr mittags gesammelt. Gewicht 390 g, nach Eintrocknung 177 g. Fett im Kote = 83,35 g.

Nahrungsfett:	in Butter	g	420
	in Brot	g	4
			423

21. VII. 08. Gew. 6,700 kg. Es werden 200 g Brot und 30 g Butter verfüttert. Das Tier kann sich frei lecken.

22. VII.
23. VII. } Ebenso

24. VII. 200 g Brot. Keine Butter.

1) Minkowski — Die Totalextirpation des Duodenums. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 58 S. 282 1907.

Am 25. VII. um 12 Uhr mittags Sammlung des Kotes. Gewicht 305 g, nach Eintrocknung 101 g. Fett im Kote = 41,2 g.

Nahrungsfett:	in Butter	g	76,5
	in Brot	g	3
			79,5

25. VII. 08. Gew. 6,500 g. Das Tier wird am Lecken nach der aufgegebenen Weise gehindert. 200 g Brot und 30 g Butter.

26. VII. Ebenso.

27. VII. Ebenso. Frißt ohne Lust.

28. VII. Es werden 100 g Pferdefleisch verfüttert.

Am 29. VI. 12 Uhr mittags wird der Kot gesammelt. Gewicht 650 g. Fett im Kote = 49.01 g.

Nahrungsfett:	in Butter	g	76,5
	in Brot	g	3
	in Fleisch	g	2,5
		g	82,0

29. VII. Gew. 6,550 kg. Tier am Lecken gehindert. Es werden 200 g Pferdefleisch, 100 g Brot und 50 g Butter verfüttert.

30. VII.} Ebenso.
31. VII.}

1. VIII. 100 g Brot verfüttert.

Am 2. VIII., 12 Uhr mittags wird der Kot entsprechend dem 29. VII.—1. VIII. gesammelt. Gew. 525 g, nach Eintrocknung 172 g. Fett im Kote 63,2 g.

Nahrungsfett:	in Butter	g	127,5
	in Fleisch	g	17,2
	in Brot	g	2
		g	146,7

2. VIII. 08. Gew. 6,300 kg. Tier am Lecken gehindert. Es werden 400 g Pferdefleisch und 100 g Butter vorfüttert.

3. VIII. Ebenso.

4. VIII. 100 g Pferdefleisch.

Am 5. VIII. wird der Kot entsprechend dem 2.—4. VIII. gesammelt. Gew. 650 g, nach Eintrocknuug 234 g. Fett im Kote = 124,6 g.

Nahrungsfett:	in Butter	g	170
	in Fleisch	g	39,2
			209,2

5. VIII. 08. Gew. 5,850 kg. Fasten. Um 4 Uhr nachmittags wird der Gefäßnervenstiel des verlagerten Pankreasstückes aufgesucht, doppelt unterbunden und durchschnitten und die Peritonealöffnung vernäht.

6. VIII. Frißt nicht. Harn 135 cm. Zucker 3,88 Proz.

7. VIII. 150 g Fleisch verfüttert. Harn 150 cm. Zucker 1,83 Proz.

8. VIII. 500 g Fleisch und 50 g Butter verfüttert. Die Fistel sezerniert auch nach der Unterbindung des Stiels sehr reichlich. Das Tier kann das Sekret frei lecken.

9. VIII. Dieselbe Kost in einer Portion um 10 Uhr früh.

Am 10. VIII wird der Kot entsprechend dem 8. und 9. VIII. gesammelt. Gewicht 210 g, nach Eintrocknung 87,2 g. Fett im Kote 52,9 g; Eiweiß im Kote 30,69 g.

Nahrungsfett: in Butter g 85
in Fleisch g 24,9
109,9

Eiweiß in Fleisch g 218,75

10. VIII. Gew. 5,900 kg. Tier am Lecken gehindert. Um 7 Uhr abends werden 800 g Pferdefleisch, 50 g Butter und 50 g Kartoffeln verfüttert.

11. VIII.
12. VIII. } Ebenso.

13. VIII. Dieselbe Kost, auf einmal um 10 Uhr früh verabreicht.

Am 14. VIII. um $4^1/_2$ Uhr nachmittags wird der Kot entsprechend dem 10., 11., 12., 13. VIII. gesammelt. Gew. 840 g, nach Eintrocknung 261 g. Fett im Kote 120,4 g, Eiweiß 117,3 g.

Nahrungsfett:		Eiweiß:	
in Butter	g 170	in Fleisch	g 437,5
in Fleisch	g 5,26	in Butter	g 1,8
in Kartoffel	g 0,5	in Kartoffel	g 5,2
	g 233,4		g 444,5

Um 5 Uhr nachmittags wird dem Tiere das Pankreasstück exstirpiert.[1])

Die gewonnenen Zahlen sind in nachstehenden Tabellen zusammengestellt.

	Dauer des Versuches	Nahrungsfett g	Resorbiertes Fett g	Abgeschiedenes Fett g	Resorbiertes Fett %	Abgeschiedenes Fett %	Bemerkung
1	5 Tage	1024,00	872,55	251,41	75,55	24,55	Kann lecken
2	5 „	423,00	339,65	83,35	80,30	19,70	Am Lecken gehindert
3	4 „	79,50	36,30	41,20	48,18	51,82	Kann lecken
4	4 „	82,00	32,99	49,01	40,24	59,76	Am Lecken gehindert
5	4 „	146,70	82,80	63,90	56,28	43,72	„ „ „
6	3 „	209,20	84,60	124,60	39,47	60,53	„ „ „
7	5 „	109,90	57,00	52,90	51,00	49,00	Kann lecken
8	4 „	233,50	113,00	120,40	48,51	51,49	Am Lecken gehindert

		Nahrungseiweiß g	Resorbiertes Eiweiß g	Abgeschiedenes Eiweiß g	Resorbiertes Eiweiß %	Abgeschiedenes Eiweiß %	
1	5 Tage	221,00	190,31	30,69	86,22	13,88	Kann lecken
2	4 „	444,50	324,10	120,40	72,7	27,3	Am Lecken gehindert

1) Gleich nach Pankreasexstirpation traten mehrere Glykosurie- und tiefe Verdauungsstörungen auf. Der sehr flüssige Kot mischte sich mit dem Harne, sodaß zu einer Bestimmuug desselben nicht geschritten werden konnte. Andere Versuche haben mir jedoch schon erwiesen, daß nach Exstirpation des Pankreasstückes die nämlichen Störungen auftraten, wie nach Exstirpation des normalen Pankreas.

II. Hund, 9,400 kg schwer.

4. VIII 08. Exstirpation der Pars lienalis und des Corpus und Verlagerung des Processus uncinatus unter die Haut unter Anlegung einer Fistel nach Minkowski. Heilung der Wunde teils primär teils sekundär. Dabei scheint die Funktion des verlagerten Pankreasstückes gelitten zu haben. Im Harn wurde eine beträchtliche Menge Zucker gefunden. Die Glykosurie dauerte die ganze Versuchszeit hindurch und betrug 10—68 Proz. unter Ausscheidung von 2—15 g Traubenzucker.

Das Tier verweigert die Speise oder bricht bis zum 9. VIII.

10. VIII. 08. Gew. 8,000 g. Kann frei lecken. Es werden 500 g Milch und 200 g Fleisch verfüttert.

11. VIII. 200 g Fleisch und 30 g Butter.

12. VIII.
13. VIII. } Ebenso
14. VIII.

15. VIII. 200 g Fleisch verfüttert. Das Tier frißt nur die erste Portion.

Am 16. VIII. wird um 10 Uhr früh der Kot gesammelt. Gew. 280 g nach Eintrocknung 122 g. (Harte Faeces, nicht täglich abgeschieden. Abscheidung ausgeblieben am 11. und 12. VIII.). Fett im Kote = 31,7 g. Eiweiß im Kote = 75,82 g.

Nahrung				
	1200 g Fleisch	= Fett 31,2	= Eiweiß =	262,49
	120 g Butter	= Fett 102,0	= Eiweiß =	2
	500 g Milch	= Fett 18,0	= Eiweiß =	24
		151,2		378,49

16. VIII. Gew. 7,350 kg. Tier am Lecken gehindert. Verfütterung von 200 g Fleisch und 30 g Butter.

17. VIII. Ebenso. Das rohe Fleisch wird nicht verzehrt, wohl aber nach leichtem Erwärmen.

18. VIII. Ebenso. Das Tier frißt ohne Lust.

19. VIII. 200 g, Fleisch, 30 g Butter und 100 g Erdäpfel in einer einzigen Portion 10 Uhr früh verzehrt.

Am 20. VIII. um 6 Uhr abends wird der Kot gesammelt. Harte Faeces. Gew. 360 g, nach Eintrocknung 126 g. Fett im Kote = 45,2 g, Eiweiß = 63,36 g.

Nahrung:				
	Fleisch 850 g	= Fett 21,6 g	= Eiweiß	175,96 g.
	Butter 120 g	= Fett 102,0 g	= Eiweiß	2,00
	Kartoffel 200 g	= Fett 0,4 g	= Eiweiß	4,03
		124,0 g		181,99 g.

20. VIII. 08. Gew. 6,700 kg. Tier am Lecken gehindert. 200 g Eier (ohne Schalen), 100 g Fleisch und 30 g Butter verfüttert.

21. VIII. Ebenso.

22. VIII. Ebenso. Die zweite Portion wird nicht verzehrt.

23. VIII. Tier frißt mit Mühe die zweite Portion des vorhergehenden Tages.

24. VIII. 200 g Eier, 100 g Fleisch und 30 g Butter verzehrt.

25. VIII. 100 g Fleisch ohne Lust verzehrt.

Am 26. VIII. um 10 Uhr früh wird der Kot gesammelt. Gewicht 300 g (hart aber weniger als früher), nach Eintrocknung 141 g. Fett im Kote = 57,31 g, Eiweiß = 63,7 g.

Nahrungsfett: in Butter 76,5 g
in Fleisch 11,2 g
in Eier 72,6 g
160,3 g

Nahrungseiweiß: im Fleisch 87,48 g
in Butter 1, 8 g
in Eier 75,36 g
164,64 g

Gewicht des Tieres 6,150 kg. Wird zu anderen Versuchen verwendet.

Die Zahlen dieses Versuches sind aus nachstehender Tabelle ersichtlich.

	Dauer des Versuches		Nahrungs-	Resorbiertes	Ausgeschiedenes	Resorbiertes %	Ausgeschiedenes %	Bemerkung
1	6 Tage	Fett Eiweiß	151,20 378,49	119,45 302,67	31,75 75,82	79,02 79,97	20,96 20,03	Kann lecken
2	4 "	Fett Eiweiß	124,00 181,99	78,80 118,63	45,20 63,36	63,66 65,18	36,44 34,82	Am Lecken gehindert
3	5 "	Fett Eiweiß	160,30 164,64	102,99 100,94	57,31 63,70	64,26 61,30	35,74 38,70	Am Lecken gehindert

Aus den mitgeteilten Protokollen geht hervor:

1. Die Nährstoffresorption vollzieht sich in beträchtlichem, in einigen Fällen nicht wesentlich verschiedenem Maße als unter normalen Verhältnissen auch dann, wenn ein im Organismus erhaltenes Pankreasstück sein Sekret nicht in den Darm, sondern außerhalb des Körpers ergießt.

2. Diese Resorption zeigt keinen großen Unterschied, sei es daß das äußere Pankreassekret durch Auflecken in den Körper zurückgelange, sei es, daß es verloren gehe. Man kann allerdings, bes. für das Fett, eine leicht bessere Resorption bei wiedereingeführtem Sekrete beobachten, allein der Unterschied ist ein geringer. In einem Falle wurde die entgegengesetzte Erscheinung beobachtet, doch kann diesem keine Bedeutung zugeschrieben werden, weil die Versuchsverhältnisse geändert waren (das Tier nahm nur die Hälfte der Nahrung zu sich).

3. Es bestehen zwischen den in der angegebenen Weise operierten Tieren große Schwankungen; während beim ersten Tiere eine Resorption gleich 35—60 Proz. (ausgenommen die Versuche

mit Maximaldosen) beobachtet wurde, erreichte diese beim zweiten Tiere 83 Proz. Was letzteres anbelangt, so muß bemerkt werden, ohne dadurch eine Erklärung geben zu wollen, daß es viel weniger als das erste fraß, sodaß im Verhältnis zum Gewichte nicht einmal die halbe Kost als beim ersten verfüttert werden konnte.

4. Die Störung des Kohlehydratstoffwechsels scheint kein Hindernis für die Resorption darzustellen. Wurden doch gerade beim zweiten Hunde, bei dem dauernde Glykosurie bestand, die besseren Prozentwerte bezüglich der Resorption beobachtet!

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß die Nährstoffresorption in beträchtlichem Maße auch dann vor sich gehen kann, wenn ein im Körper erhaltenes Pankreasstück sein ganzes Sekret außerhalb des Darmes ergießt und dieses auf keinem Wege wieder in den Darm gelangt.

Meine Resultate stehen nicht in Einklang mit der von Burkhardt gemachte Annahme, daß die Leistungen das Pankreas für die Resorption der Nahrung einzig und allein auf der Produktion des äußeren Sekretes beruhe. Die einzige von Burkhardt als Stütze für seine Annahme angeführte Beobachtung, in welcher der zwei Tage lang sich frei leckende Hund fast normalerweise das Fett resorbierte, während die Resorption durch weitere 2 Tage bei Verhinderung des Aufleckens schwer gestört wurde, könnte vielleicht durch die Annahme einer unregelmäßigen Kotentleerung, die ja oft bei eingeschlossen gehaltenen Hunden beobachtet wird, erklärt werden, umsomehr als die Beobachtungsdauer sehr kurz war. Aber auch abgesehen davon, so hat schon Pawlow darauf hingedeutet, daß bei Hunden mit Pankreasdauerfistel vorübergehende Darmstörungen auftreten, deren Ursache unaufgeklärt bleibt. Möglicherweise war es also das zufällige Eintreten einer solchen Darmstörung während des zweiten Zeitraumes, welches die Erscheinung veranlaßte, die Burkhardt zu seiner Annahme führte.

Die Ergebnisse meiner Versuche stimmen dagegen vollkommen mit den Resultaten der anderen Versuche Burkhardts überein, welche dieser Forscher so gedeutet hat, daß bei Verhinderung des Aufleckens die Ausnutzung dadurch zustande kommt, daß das Sekret im Innern der Drüse selbst resorbiert wird und auf anderem Wege in den Darm gelangt. Letztere Annahme jedoch, die Abelmann[1]), Rosenberg[2]) Pflüger[3]) u. a. gemacht haben,

1) l. c.
2) l. c.
3) l. c.

um den Umstand zu erklären, daß die Nährstoffresorption, trotz des Fehlens der Pankreassekretion nach dem Darm hin, dennoch vor sich geht, scheint mir wegen der oben angeführten Tatsachen nicht erwiesen. In der Tat ist die Annahme, daß das Pankreassekret resorbiert werde und auf dem Blutwege zu den anderen Verdauungsdrüsen gelange, einzig und allein auf die Tatsache gegründet, daß die Nährstoffresorption bei erhaltenem, aber nicht in den Darm sezernierendem Pankreas noch vor sich geht.

Da wir aber gesehen haben, daß auch, wenn das äußere Sekret ganz nach außen verloren geht, das Pankreas an und für sich denselben Einfluß auf die Nährstoffresorption ausübt, so würde eine derartige Annahme doch wenigstens eines näheren Beweises bedürfen. Ja es spricht die vergleichende Untersuchung der enzymatischen Wirksamkeit der anderen Verdauungssäfte bei normalem, bei nicht in den Darm sezernierendem und bei exstirpiertem Pankreas gegen diese Annahme und gegen sie sprechen auch die Ergebnisse meiner Versuche mit Einführung von Pankreassekret in den Blutkreislauf. Denn mochte ich auch eine große Menge von Pankreassekret (die gleiche, in das Duodenum eingeführte Menge führte zur Herabminderung des Fettes im Kote) in die Venen pankreasloser Hunde einführen, das Fett im Kote nahm doch nie ab. Und doch kann dagegen nicht eingewendet werden, daß die Pankreasenzyme sofort zerstört wurden, denn die Galle zeigte bis sechs Tage nach einer derartigen Injektion eine so außerordentlich starke lipolytische Wirkung, wie sie eben nur durch Einwirkung von Pankreasenzym bei Anwesenheit von Galle zu erzielen ist.

Alle diese Tatsachen sprechen mithin sehr deutlich gegen die Annahme, daß das Fehlen des fettspaltenden Enzyms im Darm die Ursache des Auftretens von Fett im Kote pankreasloser Hunde sei.

Es soll hier jedoch bemerkt sein, daß zwar alle Forscher angenommen haben, daß das nicht in den Darm sezernierende Pankreas noch dadurch auf die Fettresorption einwirkt, daß sein Sekret auf irgend einem Wege in den Darm gelangt, daß aber nicht alle für die Notwendigkeit der Gegenwart des Pankreassekretes ausschließlich seine fettspaltenden Eigenschaften schuldig gemacht haben.

Minkowski[1]) untersuchte einzeln die verschiedenen Eigenschaften des Pankreassekretes, welche für die Fettresorption in Be-

1) Minkowski Berl. kl. Woch. 1890, Nr. 15.

tracht kommen konnten, wie seine Emulsionstätigkeit, seinen Alkaligehalt, das lipolytische Enzym usw. und fand jedesmal, daß das Fehlen einer einzelnen Wirkung das Fehlen der Fettresorption nicht erklären konnte. Was das lipolytische Enzym anbelangt, hob er die (unter seiner Leitung gemachte) Beobachtung Abelmanns hervor, nach welcher in den verschiedenen Darmtrakten eines pankreaslosen Hundes das Fett größtenteils schon gespalten zu finden ist.

Dem gegenüber sahen die Forscher, welche die Versuche Minkowskis und Abelmanns wiederholten, das Auftreten des Fettes im Kote der pankreaslosen Hunde als den Beweis dafür an, daß es das Fehlen des lipolytischen Pankreasenzyms ist, welches die Resorption der Fette verhindert, wogegen die Resultate der hier mitgeteilten Fälle auf das Bestimmteste sprechen.

Wenn wir endlich die aus unseren Versuchen mit nach außen sezernierendem Pankreasanteil und mit unterbundenen Gängen hervorgehenden Tatsachen mit denjenigen anderer Forscher, Heß [1]), Visentini [2]) u. a. vergleichen, nach welchen durch Unterbindung der Gänge die Fettresorption tief verändert wird, so dürfen wir vielleicht zweifeln, daß diese allein von der Behinderung des Sekreteinflusses in den Darm abhängt. Denn wenn bei Erhaltung eines bloßen Drittels des nicht in den Darm sezernierenden Pankreas eine Resorption bis 80 Proz. möglich ist, warum sollte denn nicht bei Erhaltung des ganzen Pankreas unter sonst gleichen Verhältnissen eine gleiche Resorption möglich sein? Es bleibt doch nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß diese Forscher durch ihren Eingriff außer dem freien Sekretabflusse auch andere Funktionen des Pankreas zerstört haben.

Nachdem wir jetzt wissen, daß der Unterschied der Nährstoffresorption bei erhaltenem, aber nicht sezernierendem und bei exstirpiertem Pankreas nicht allein von seiner äußeren Sekretion abhängt, bleibt noch zu ermitteln, wie und warum dieser eigenartige Einfluß des Pankreas sich geltend macht.

Sind es die Erscheinungen, welche mit der Störung des Kohle, hydratstoffwechsels zusammenhängen, wie z. B. die Hyperglykämie welche indirekt die Resorptionsstörung bei Pankreasexstirpation verursachen oder hängt diese vom Fehlen irgend einer anderen, mit den Kohlehydraten nichts gemein habenden Funktion ab? Auf diese Fragen kann man auf Grund der angeführten Tatsachen nicht

2) Heß.
3) Visentini.

antworten und ist es überhaupt gegenwärtig unmöglich, irgend eine wohl begründete Annahme zu machen. Es scheint mir jedoch nicht wahrscheinlich, daß das Fehlen der Nährstoff resorption auf die Störung des Kohlehydratstoffwechsels zurückzuführen sei, weil in meinem zweiten Falle, in welchem trotz der Verpfropfung schwere Glykosurie auftrat, die Resorption recht gut vor sich ging.

Es möge für jetzt genügen, die noch wenig beachtete Tatsache hervorzuheben, **daß das Pankreat, auch wenn sein Sekret in keiner Weise in den Darm gelangen kann, also auch ohne die Wirkung seines äußeren Sekretes im Darme, dennoch auf die Nährstoffresorption einwirkt.**

Greifswald, September 1908.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Neue Beiträge zur Kenntnis der Bindung des Jods im Jodthyreoglobulin nebst einigen Bemerkungen über das Jodothyrin.

Von

Dr. med. et phil. Adolf Oswald, Privatdozent für medizinische Chemie.

Durch die Untersuchungen des letzten Dezenniums, namentlich seit der Einführung der E. Fischerschen Estermethode ist die Zahl der bei der Hydrolyse des Eiweißes gewonnenen Zersetzungsprodukte vermehrt, sowie ihr annäherndes Mengenverhältnis festgestellt worden. Es ist jedoch bekannt, daß, wenn man die Summe der bisher identifizierten Körper mit der Menge des Ausgangsmaterial vergleicht, sich immer noch ein beträchtliches Defizit findet. Hieraus entstand das Bestreben, einerseits bisher dem Nachweis entgangene Produkte zu isolieren, andererseits die quantitativen Verhältnisse schärfer zu präzisieren. Beides wird erleichtert, wenn man es mit Stoffen zu tun hat, denen ein leicht erkennbares und zu jederzeit bequem zu prüfendes Merkmal anhaftet. Diesem Umstande haben das Cystin und das Tryptophan ihren Nachweis zu verdanken.

Das Merkmal der leichten Nachweisbarkeit kommt auch dem Jod zu, welches bei den natürlich jodhaltigen Eiweißkörpern, sowie den künstlich jodierten Proteinen einen integrierenden Molekularbestandteil darstellt. Ich habe schon bei einer früheren Gelegenheit [1]) darauf hingewiesen, daß sich durch die Bestimmung des Jodgehaltes maximal jodierter Proteine [2]) ein Urteil darüber gewinnen

1) A. Oswald. Über die jodbindende Gruppe der Proteinstoffe. Hofmeisters Beiträge 3. 514 (1903).

2) Unter Jodierung verstehen wir hier nur die Aufnahme von Jod unter direkter Einwirkung desselben. Unter Anwendung von Mitteln, wie sie in der organischen Chemie üblich sind, ließe sich die Jodeinführung in die einzelnen Elementarkomplexe noch beträchtlich vermehren, doch nicht unter Intaktbleiben des Gesamtmoleküls.

läßt, in welchem Umfange jodbindende Gruppen im Molekül vertreten sind. So hat sich ergeben, daß manche Eiweißkörper eine sehr hohe „Jodzahl“, andere, wie z. B. Leim, eine sehr niedere haben. Dieser Nachweis kann nur einen bedingten Wert beanspruchen, so lange man nicht genau darüber unterrichtet ist, welches die jodbindenden Gruppen sind. Nachdem mehrere Beobachtungen es wahrscheinlich gemacht hatten, daß zu diesen das Tyrosin gehört, ist es mir gelungen, Jod unter denselben Bedingungen, unter denen die Jodierung des ganzen Eiweißmoleküls vonstatten geht, in diesen Körper einzuführen [1]). Später haben Wheeler und Jamieson [2]) ein Dijodtyrosin in kristallisierter Form dargestellt und beschrieben. Ich hatte weiterhin zeigen können, daß außer dem Tyrosin noch andere Komponenten des Eiweißmoleküls als jodbindende Bestandteile in Frage kommen.

In welchem Verhältnis bezüglich der Jodbindung die natürlichen Jodproteine zu den künstlich jodierten Eiweißarten stehen, ist noch nicht aufgeklärt. Zu ersteren gehört als das physiologisch wohl das meiste Interesse darbietende das in der Schilddrüse vorkommende Jodthyreoglobulin. Daß in ihm das Jod anders bezw. vielleicht an eine andere Atomgruppe gebunden ist, als in den übrigen Jodeiweißkörpern, möchte man aus seinen spezifischen, physiologischen scil. pharmakologischen Eigenschaften schließen, die ihm unter allen Stoffen dieser Art eine Sonderstellung einräumen. Beweisend ist die Schlußfolgerung allerdings nicht, denn es könnte diese Wirksamkeit einer anderen, dem Thyreoglobulin eigenen Atomgruppierung angehören, die nicht in direkter Beziehung zum Jodgehalt steht. Der Umstand, daß das jodfreie Thyreoglobulin der spezifischen Wirksamkeit entbehrt [3]), macht diese Annahme nicht von vornherein unwahrscheinlich, denn auch dort könnte dieser Komplex fehlen. Wir besitzen eben noch nicht die Mittel, solche feinere Unterschiede innerhalb des Eiweißmoleküls nachzuweisen. Es ist daher auch für diese Frage ebenso unerläßlich wie bedeutsam, sich über die Bindung des Jodes Klarheit zu verschaffen.

Zu den natürlich vorkommenden Jodproteinen gehören fernerhin Stoffe aus dem Reiche der wirbellosen Tiere, nämlich der Spongien und der Anthozoen, von denen bisher das Jodospongin aus dem

1) loc. cit.

2) H. L. Wheeler und G. S. Jamieson Synthesis of jodgorgoic acid. Amer. chem. Journ 33. 365 (1905).

3) E. v. Cyon und Ad. Oswald. Über die physiologischen Wirkungen einiger aus der Schilddrüse gewonnenen Produkte. Pflügers Archiv 83. 199 (1901).

Badeschwamm und das die Stützsubstanz einer Koralle, der Gorgonia Cavolini, zusammensetzende Gorgonin bekannt und näher untersucht sind. In der Klasse der Korallen dürften nach dem dort sehr verbreiteten Jodgehalt zu schließen, die gleichen oder ähnliche, den Charakter von Keratinen darbietende Substanzen vielfach zu finden sein.

Während nun aus dem Gorgonin von Drechsel[1]) ein kristallinischer Körper isoliert worden ist, der nach Wheeler und Jamieson[2]) und Henze[3]) 3-5-Dijodtyrosin ist, somit die Verhältnisse hier als aufgeklärt gelten können — es bliebe nur zu untersuchen übrig, ob das Jod ausschließlich an das Tyrosin gegebunden ist, oder ob nicht auch dort noch andere Gruppen solches enthalten[4]) — hat das Jodospongin jedem Versuch, daraus definierbare jodhaltige Spaltprodukte zu gewinnen, bisher widerstanden. Wir dürfen aus diesem negativen Resultate wohl den Schluß ziehen, daß dort die Verhältnisse komplizierter liegen, wenn wir auch gewiß zugeben, daß dieser Schluß nicht absolut gerechtfertigt ist, da das den Badeschwamm zusammensetzende Protein eingreifenderer Verfahren zu seiner Spaltung bedarf, als das Gorgonin, wodurch die Möglichkeit einer Jodabspaltung nicht ausgeschlossen ist.

Nicht minder kompliziert, wenn nicht im Gegenteil noch verwickelter scheinen die Verhältnisse in dem Jodthyreoglobulin zu liegen. Ich habe in früheren Mitteilungen[5]) zeigen können, daß bei dessen Aufspaltung jodierte Verbindungen auftreten, deren Identifizierung jedoch der allzu geringen Ausbeute wegen ausgeschlossen war.

Bei der prinzipiellen Bedeutung solcher Untersuchungen für die Eiweißchemie im allgemeinen, sowie für die Erkenntnis der natürlichen Jodproteine, insbesondere des Jodthyreoglobulins selbst, habe ich diese aus äußeren Gründen längere Zeit unterbrochenen Untersuchungen wieder aufgenommen (Herbst 1907) und in größerem Umfange weitergeführt. Dabei nahm ich auch in Ausdehnung früherer Versuche die Jodierung isolierter Eiweißspaltprodukte vor zu dem

---

1) Drechsel. Beiträge zur Chemie einiger Seetiere. Über das Achsenskelett von Gorgonia Cavolinii. Zeitschr. f. Biologie 33. 90 (1896).

2) loc. cit.

3) M. Henze. Zur Kenntnis der jodbindenden Gruppe der natürlich vorkommenden Jodeiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie 51. 64 (1907).

4) Solche Untersuchungen habe ich bereits in Angriff genommen.

5) Vergl. meine Habilital.-Schrift. Über die chemische Beschaffenheit und die Funktion der Schilddrüse. Habilitat. Schrift. 1900.

Zwecke, ihre Eigenschaften und ihr Verhalten gegenüber den früher zur Aufspaltung der Jodeiweißkörper angewandten Agentien zu prüfen.

Trotzdem die bisherigen Beobachtungen noch weiteren Ausbaues bedürfen, übergebe ich sie jetzt schon der Öffentlichkeit. Es geschieht dies mit Rücksicht auf in jüngster Zeit erschienene Arbeiten, welche dieses Forschungsgebiet berühren.

Bei der Wahl des hydrolysierenden Agens ließ ich konzentrierte Säuren außer Acht, da es sich mir früher [1]) schon gezeigt hatte, daß Jod dadurch in erheblicher Menge als Jodwasserstoff abgespalten wird. Immerhin soll nicht unerwähnt bleiben, daß ich damals auch bei diesem Spaltungsmodus jodhaltige organische Verbindungen gewinnen konnte, allerdings in minimaler zur Identifizierung nicht ausreichender Menge. Etwas besser, doch immerhin dürftig genug, war die Ausbeute bei der Spaltung mit Alkali gewesen. Ich hatte dazu Barythydrat gewählt, das ich in gesättigter wässeriger Lösung in der Siedehitze bei gewöhnlichem Barometerdruck einwirken ließ. Es war aber auch hier jeder Versuch zur Charakterisierung der erhaltenen Produkte an der zu geringen Ausbeute gescheitert. Und da noch dazu eine erhebliche Menge Jod abgesprengt worden war griff ich zunächst zur fermentativen Spaltung.

Bei der Zerlegung mittels Pepsinsalzsäure war von mir früher [2]) ermittelt worden, daß ein in Säure unlöslicher Körper entstand, der die chemischen und auch pharmakologischen Eigenschaften des Baumannschen Jodothyrins besitzt. Ein erheblicher Prozentsatz des Jods ging in die Albumosen und Peptone über. Wenngleich die Spaltung in saurem Medium erfolgte, so ist es nicht ausgeschlossen, daß es sich um eine nachträgliche Bindung von freigewordenem Jod an die hydrierten Spaltprodukte handelt, da das Eiweiß sich auch in saurer Lösung jodieren läßt. Die Frage, ob es sich um den Jodothyrinkomplex oder um andere Verbindungen handelt, ist sonach noch nicht gelöst. Es ließe sich dies durch die Prüfung der pharmakologischen Wirkung entscheiden. Dabei ist aber zu bemerken daß selbst bei stark protrahierter Verdauung Jodothyrin sich aus den Albumosen nicht abspalten ließ.

Um einen Einblick in den Bau des Jodothyrinkomplexes zu gewinnen, war die Pepsinverdauung nicht zu gebrauchen, da er auch bei längerer Dauer derselben sich nicht aufspalten ließ. Das Produkt war immer noch hochmolekular zusammengesetzt, wie sich

1) A. Oswald. Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie 27. 46 (1899).

2) Siehe Anm. 1.

aus seinem geringen Jodgehalt erkennen ließ. Es wurde daher die Trypsinverdauung zu Hilfe gezogen.

Die Verdaulichkeit des Thyreoglobulins mittels Trypsin war schon früher von mir festgestellt worden und in vielen Versuchen, die zum größten Teil in die Jahre 1901 und 1902 fielen, verfolgt worden. Die Beobachtungen habe ich nicht früher publiziert, weil sie alle an der Hand nur relativ geringer Materialmengen, zudem an ungeeignetem Materiale — an menschlichen, meist strumös entarteten, somit jodarmen Schilddrüsen — angestellt wurden und keine durchsichtigen Resultate geliefert hatten. Die nunmehr an großen Quantitäten von Ausgangsmaterial vorgenommenen Untersuchungen bestätigten die früheren Befunde in allen Punkten und klärten die Verhältnisse auf.

Ich lasse nur die Beschreibung der neuen Versuche folgen und verzichte, um Wiederholungen zu vermeiden, auf die Wiedergabe der früheren.

Aufspaltung des Jodthyreoglobulins durch Trypsinwirkung.

Um eine klare Einsicht in das Schicksal des Jodes zu erhalten, und dadurch manche Widersprüche früherer Befunde zu umgehen, wurden die Versuche quantitativ verfolgt und die erhaltenen Fraktionen stets auf ihren Jodgehalt geprüft.

Das aus 226 Hammelschilddrüsen nach dem von mir ausgearbeiteten Verfahren [1]) dargestellte Jodthyreoglobulin (trocken : 49,8 g, berechnet aus dem Jodgehalt desselben = 0,42 Prozent und dem Gesamtjodgehalt der Lösung = 0,209 g) wurde in frischem nicht koaguliertem Zustande in 3 Liter 0,8 prozentiger Sodalösung unter Zusatz von frischem Pankreasgewebe und etwas Toluol 3 Wochen bei Brutofentemperatur sich selbst überlassen. Die anfangs ganz klare braune Flüssigkeit trübte sich nach wenigen Stunden und schied im Laufe der Zeit einen flockigen, braunen Bodensatz ab, der sich im späteren Verlauf der Verdauung nicht mehr löste. Nach Ablauf genannter Zeit gab die Lösung keine Biuretreaktion mehr, sie enthielt bleischwärzenden Schwefel. Der Bodensatz und die Lösung wurden getrennt untersucht.

Der braune, flockige, am Filter klebrig haftende Bodensatz wurde in verdünnte Natronlauge gebracht, in welcher er sich bis

---

1) s. S. 118 Anm. 1.

auf Spuren löste. Die in einem aliquoten Teil bestimmte Jodmenge ergab einen Gesamtjodgehalt von 0,026 g. Die dunkelbraun gefärbte Lösung ließ beim Ansäuern mit Essigsäure einen braunen, flockigen Niederschlag ausfallen, der abfiltriert und anfänglich mit essigsäurehaltigem, dann mit reinem Wasser gewaschen und getrocknet wurde und in diesem Zustande einen braunschwarzen amorphen Körper darstellte, der sich leicht zu einem braunen Pulver verreiben ließ. Er wog 0,1773 g und enthielt 4,51 Prozent Jod. Bei Veraschung mit Aetznatron und Salpeter verbreitete sich starker Skatolgeruch.

In einem späteren Versuch betrug der Jodgehalt 4,13 Prozent. Bei diesem letzteren wurde der Niederschlag mit kochendem 95 proz. Alkohol ausgezogen, wobei ein Teil in Lösung ging, ähnlich dem Baumannschen Jodothyrin. Der alkohollösliche Teil enthielt 4,7 Prozent Jod.

Die von den beschriebenen Flocken abfiltrierte Verdauungslösung gab auf Zusatz von Essigsäure keinen Niederschlag, wohl vermehrte sich aber darin die Bildung von kleinen nadelförmigen Kristallen, die schon in der schwach alkalischen Lösung sich in spärlicher Menge abgeschieden hatten. Beim Stehen setzten sie sich in etwa halbzentimeterdicker, lockerer Schicht am Boden des Gefäßes ab. Auf dem Filter gesammelt erwiesen sie sich als Tyrosin (1 mal umkristallisiert, Millons und Pirias Reaktion positiv).

Das dunkelbraune Filtrat gab auf Zusatz von Silbernitrat einen zuerst braunen, später rein weißen Niederschlag, der sich auf sorgfältigen Zusatz von Ammoniak noch vermehrte. Die Lösung wurde daher abwechselnd mit Silbernitrat und Ammoniak versetzt, so lange noch ein Niederschlag entstand. Der auf dem Filter gesammelte und mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde mit verdünnter, ausgekochter Salpetersäure angerührt. Dabei löste sich ein großer Teil, während Schwefel- und Jodsilber zurückblieb. Die von letzteren getrennte klare Lösung wurde mit Ammoniak gefällt. Der schneeweiße flockige Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen, alsdann in Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff entsilbert. Die hellgelbe Lösung enthielt insgesamt 0,025 g Jod. Im Filtrat der Ammoniakfällung waren außerdem 0,005 g Jod und im Filtrat der ersten Silberfällung wurden nach Entsilberung noch 0,021 g Jod gefunden.

Der Übersicht halber sind diese Werte in Folgendem tabellarisch zusammengestellt.

Ausgangsmaterial:		0,2094 g Jod.
Gefunden in den braunen Flocken	0,026 g Jod.	
„ im Silberniederschlag	0,025 „ „	
„ im ammoniakal. Filtral davon	0,005 „ „	
„ im Filtrat des Silberniederschl.	0,011 „ „	
zusammen	0,067 g Jod	0,2094
		0,067
	Defizit:	0,1424

Zieht man die gefundenen Jodmengen zusammen, so ergibt sich ein Defizit von 0,1424 g Jod, also von mehr als 2/3 der Ausgangsmenge. Es waren somit über 2/3 des Jods durch das Silber als Jodsilber gebunden worden. Von den 11 Milligr., die sich im Filtrat des Silberniederschlages fanden, erwiesen sich nur 2 Milligr. als fest (organisch) gebunden, während die übrigen 9 Milligr. in Jodidform vorhanden waren und nur wegen der unvollständigen Ausfällung des Jodsilbers in dem ammoniakalischen Aminosäurengemenge in das Filtrat übergegangen waren. Es waren somit insgesamt von den 0,2094 g Jod nur 0,058 g in fester (organischer) Bindung wieder zu finden gewesen, also beinahe nur der vierte Teil, d. h. also beinah 3/4 des Jods waren durch die Wirkung des Trypsins in Freiheit gesetzt worden.

Es wurde nun versucht, die durch Silbernitrat gefällte, organisch gebundenes Jod enthaltende Fraktion näher zu definieren. Die nur 25 Milligr. Jod enthaltende hellgelbe Lösung wurde nochmals mit Silbernitrat gefällt, hernach der Niederschlag in verdünnter, ausgekochter Salpetersäure gelöst, die Lösung vom Silber befreit, mit Natronlauge neutralisiert und mit Schwefelsäure angesäuert. Phosphorwolframsäure erzeugte eine flockige Fällung. Das Filtrat davon, mit Baryt von der Phosphorwolframsäure befreit, war jodfrei. Die jodhaltige Substanz war somit durch Phosphorwolframsäure ausgefällt worden. Das Phosphorwolframat wurde in der üblichen Weise von der Phosphorwolframsäure befreit. Leider ging ein großer Teil der Lösung durch spontanen Sprung des Gefäßes verloren. Ein Teil des Restes wurde zur quantitativen Ermittelung des Jods benutzt. Sein Gehalt entsprach dem für sein Volumen aus der Ausgangsmenge berechneten. Beim Schmelzen war Skatolgeruch wahrnehmbar. Der Rest wurde auf dem Wasserbad eingedampft und sukzessive mit 95 prozentigem Alkohol, Aceton, Essigäther, Petroläther und Benzol behandelt. Er war jedoch in keiner Weise zur Kristallisation zu bringen, auch nach mehrmaligem Um-

fällen mit Silbernitrat nicht. (Ähnliche Versuche waren schon früher negativ verlaufen). Der Körper gab deutliche Glyoxalreaktion, dagegen nicht die Millonsche Reaktion.

In einem weiteren Versuch wurde ein etwas anderer Weg gefolgt. Zu diesem Versuche hatten 8,5 g Jodthyreoglobulin (mit 0,0322 g Jod) gedient. Nachdem der bei der Trypsinverdauung gebildete flockige Niederschlag, (enthaltend 0,041 g Jod) entfernt war, wurde die klare, aber etwas opalescente Lösung mit Schwefelsäure bis zu 10 Prozent versetzt. Danach schieden sich weitere Flocken ab (mit 0,0021 g Jod). Sie erwiesen sich gleich den ersten in verdünntem Alkali löslich, in Säuren unlöslich, und zeigten einen Jodgehalt von 2,98 Prozent.

Das klare braune Filtrat wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der flockige Niederschlag wurde alsdann abgesaugt, gewaschen und mit Baryt die Phosphorwolframsäure in der üblichen Weise entfernt. Das weingelbe barytfreie Filtrat wurde nach Hopkins und Cole auf Tryptophan verarbeitet und zu dem Zwecke mit Schwefelsäure bis zu 10 Prozent und danach mit Quecksilberoxydsulfat in der vorgeschriebenen Konzentration versetzt. Der abgesetzte zitronengelbe Niederschlag wurde gewaschen und entquecksilbert. Er enthielt insgesamt nur 0,0004 g Jod. Beim Schmelzen mit Alkali verbreitete sich starker Geruch nach Skatol. Das schwefelsaure Filtrat des Quecksilberniederschlages wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht. Es schieden sich jedoch nur ganz spärliche Flocken auch bei längerem Stehen ab. Das Filtrat davon wurde neutralisiert, entquecksilbert und mit neutralem und darauf mit basischem Bleiaetat versetzt. Es entstand jedoch kein Niederschlag. Schließlich wurde es, nach Entbleiung, eingeengt und im Rückstand der Jodgehalt bestimmt. Er betrug 0,0031 g Beim Schmelzen mit Ätznatron und Salpeter verbreitete sich Geruch nach Skatol.

Das Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlages wurde wiederum nach Hopkins und Cole gefällt. In der Fällung waren nur Spuren von Jod enthalten. Im Filtrat wurde durch Bestimmung in einem aliquoten Teil ein Jodgehalt von 0,0208 g gefunden. Auf Zusatz von Bleiacetat entstand darin ein geringer flockiger Niederschlag, der jedoch kein Jod enthielt. Zusatz von Ammoniak zum bleiacetathaltigen Filtrat erzeugte keinen Niederschlag.

Stellen wir das Ergebnis der Jodverteilung tabellarisch zusammen, so ergibt sich folgendes:

Jodgehalt der Verdauungslösung		0,0322
Gefunden im Neutralisationspräzipitat	0,0041	
„ „ Niederschlag durch Schwefelsäure	0,0021	
„ „ Niederschlag durch Phosphorwolframsäure	0,0034	
„ „ Filtrat davon	0,0208	
	0,0304	0,0322

Das Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlages gab nach dem Einengen noch Fällung mit Phosphorwolframsäure, die Fällung war also nicht ganz quantitativ gewesen. Durch Silbernitrat wurde fast alles Jod im Filtrat der Phosphorwolframate in Form von Jodsilber gefällt.

Von den 32 mg Jod in der Ausgangslösung entfallen somit 9,6 mg auf das in organischer Bindung gefundene Jod. Ziehen wir den zuerst beschriebenen Versuch in Vergleich, so ergibt sich hier ein ziemlich ähnliches Verhältnis des festgebundenen zum abgespaltenen Jod wie dort, nämlich rund wie 1 : 3. Die Tryptophanfraktion war jodfrei.

Spaltung des Jodthyreoglobulins mit Barytwasser.

Mit Rücksicht darauf, daß ich bei früheren Untersuchungen durch lange andauerndes Erhitzen mit gesättigtem Barytwasser aus Jodthyreoglobulin einen Körper, wenn auch nur in sehr schlechter Ausbeute, erhalten hatte, der Jod in fester Bindung hielt, nahm ich auch für diese Art der Spaltung eine quantitative Verfolgung des Jods vor.

106,6 g frisches, nicht koaguliertes Thyreoglobulin aus Schweins- und Hammelschilddrüsen[1]), dessen Menge aus dem Gesamtjodgehalt der Lösung (= 0,2566 g) und dem prozentischen Jodgehalt des verwendeten Jodthyreoglobulins (= 0,25 Prozent) berechnet worden war, wurden mit 5 Liter gesättigtem Barytwasser bei gewöhnlichem Barometerdruck 35 Stunden lang gesotten, wobei darauf geachtet wurde, daß stets ein Überschuß von Barythydrat am Boden des Gefäßes war. Nach diesem Zeitraume gab die Lösung keine Biuretreaktion mehr. Ein hellbrauner sandiger Rückstand, bestehend zum größten Teil aus kohlensaurem Baryt, wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und alsdann in Essigsäure gelöst. Ein Teil war unlöslich darin. Derselbe wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und das Waschwasser mit dem Filtrat vereinigt. Dieses,

1) Die Drüsen wurden vom Schlachthaus in Basel bezogen. Herrn Tierarzt Fetscherin danke ich für seine Bemühungen auch an dieser Stelle.

eine hellgelbe Lösung, wurde nach Entfernung des Baryts mit Schwefelsäure eingeengt. Es enthielt viel organische Substanz, aber kein Jod. Beim Schmelzen mit Ätznatron und Salpeter verbreitete sich kein Geruch nach Skatol, wohl aber nach verbrannten Fettsäuren. Der in Säure unlösliche Rückstand, welcher keine Millonsche Reaktion gab, wog trocken 14,4 g und enthielt insgesamt 0,010 g Jod, somit 0,07 Prozent Jod, doch war er nicht ganz aschefrei. Es dürfte sich hier um einen der Spaltung entgangenen Anteil handeln.

Das hellgelbe klare, vom ersterwähnten Rückstand abgeflossene Filtrat, die Gesamtmasse der löslichen Zersetzungsprodukte enthaltend, wurde durch Einengen von der größten Menge Baryt befreit und schließlich auf ca. 2 Liter eingeengt. In einem aliquoten Teil wurde der Jodgehalt bestimmt, der zu 0,2470 g befunden wurde. Stärkekleister wurde beim Ansäuern und Nitritzusatz nicht gebläut, auch Chloroform blieb ungefärbt. Dieser negative Ausfall schließt jedoch bei Gegenwart von Aminokörpern das Vorhandensein von Jodiden nicht aus.

Eine Probe von 80 ccm, enthaltend 0,0068 g Jod, wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit Phosphorwolframsäure versetzt. In dem gut gewaschenen Niederschlag wurden 0,0016 g Jod gefunden. Beim Schmelzen trat starker Indolgeruch auf. Er war also auch hier wie bei der Trypsinspaltung in den Phosphorwolframsäureniederschlag ca. 1/4 des gesamten Jods übergangen.

In einem zweiten Versuch, angestellt an 100 cm der Lösung, enthaltend 0,008 g Jod, wurde nach Hopkins und Cole die Tryptophanfraktion dargestellt, sie enthielt bloß 0,0006 g Jod, also nur einen sehr geringen Bruchteil desselben. Danach wurde das saure Quecksilberoxydsulfat enthaltende Filtrat mit Natronlauge alkalisch gemacht, worauf ein Niederschlag entstand, der jodfrei war. Im Filtrat davon waren 0,0018 g Jod in organischer Bindung zu finden.

Ein großer Teil der durch Barytspaltung gewonnenen und barytfrei gemachten Lösung — nach Entfernung des Baryts hatte die Lösung eine rotbraune Färbung angenommen, die indes nicht von freiem Jod herrührte — wurde mit Baryt von der Phosphorwolframsäure befreit und das überschüssige Baryt mit Schwefelsänre entfernt, danach die neutrale Lösung mit Silbernitrat gefällt. Der gut gewaschene Niederschlag wurde in verdünnter, ausgekochter Salpetersäure gelöst und das gelbbraune Filtrat leicht alkalisch gemacht. Der dadurch entstandene weiße Niederschlag

wurde abfiltriert, gewaschen, in Wasser suspendiert und das Silber mit Schwefelwasserstoff entzogen. Die Lösung trocknete beim Eindunsten zu einem alkoholunlöslichen Firnis ein, der 0,8 Prozent Jod enthielt, nicht viel mehr also wie das Ausgangsmaterial selbst. Der durch Silbernitrat fällbare Anteil des Phosphorwolframsäureniederschlages dürfte somit wohl nichts anderes als dem Abbau entgangenes Jodthyreoglobulin sein.

Der Rest der Ausgangslösung ist zurzeit noch Gegenstand der Untersuchung.

Besprechung der Resultate.

Aus dem Vorangehenden ersehen wir, daß unter dem Einfluß des Trypsins nach mehrwöchiger Einwirkungsdauer das Jodthyreoglobulin bis auf einen geringen Rest in seine tiefen hydrolytischen Spaltprodukte zerfällt und dabei das Jod beinah in seiner Gesamtheit aus seinem organischen Verbande losgelöst wird. Ein geringer Bruchteil desselben bleibt zurück, gebunden an einen Körper, der mit dem Baumannschen Jodothyrin die Ähnlichkeit hat, daß er in Alkalien löslich, in Säuren unlöslich ist, einen Jodgehalt von einigen wenigen Prozenten (3—4,5 Prozent) aufweist und amorpher Natur ist. Auch an siedenden 96prozentigen Alkohol gibt er einen Teil ab, wodurch dann für diese Fraktion die Ähnlichkeit mit dem Jodothyrin noch größer wird.

Eine tiefe Spaltung mit Absprengung von Jod (als Jodwasserstoff) zeigt sich auch bei der Zersetzung mittels Barytwasser in der Siedehitze bei gewöhnlichem Atmosphärendruck, bloß daß dort kein dem Jodothyrin ähnlicher, oder mit ihm identischer Körper zur Entstehung kommt. Auch hier wie dort bleibt ein spärlicher Rest von Jod in organischer Bindung, in Gestalt eines noch nicht definierten Körpers, der durch Phosphorwolframsäure fällbar ist und den Indolkern enthält jedoch im Gegensatz zu dem ersterwähnten in Säuren löslich ist. Wahrscheinlich handelt es sich, um einen Rest von nicht abgebautem Jodthyreoglobulin, da sein Jodgehalt von dem des letzteren nur wenig abweicht. Um diese Möglichkeit sicher zu stellen, soll geprüft werden, ob bei längerer Verdauung dieser Rest auch noch schwindet. Eine Lösung von Jodthyreoglobulin ist zu diesem Zwecke schon seit mehreren Monaten der Verdauung ausgesetzt.

Aus den angeführten Beobachtungen sowie aus meinen früheren Untersuchungen geht hervor, daß sämtliche zur völligen Hydrolyse bisher angewandten Spaltagentien das Jod aus seiner Bindung

lösen und in ionisierten Zustand überführen. Wenn diese Erscheinung weniger überraschend sein dürfte soweit siedende konzentrierte Mineralsäuren (Salzsäure) und gesättigtes Barytwasser in Betracht kommen, so ist es doch auffallend genug, daß die Wirkung des Trypsins denselben Effekt hat. Eine solche Wirkung des Trypsins ist bisher nicht bekannt gewesen.

Aus unseren Befunden möchten wir einstweilen keine näheren Schlüsse über den Bindungsort und die Bindungsweise des Jods ziehen, denn wir sind noch zu wenig unterrichtet über das Verhalten der in Frage kommenden Jodkörper den angewandten Spaltagentien gegenüber. Wheeler und Jamieson [1]) haben dargetan, daß bei 30 stündigem Sieden mit gesättigtem Barytwasser Dijodtyrosin 1·0 Prozent Jod abspaltet, in unseren Versuchen wurden bei gleich langer Siedezeit 70 Prozent abgetrennt. Was die Wirkung des Trypsins anbelangt, so bleibt noch zu erforschen, wie sie sich auf jodierte aromatische Körper äußert. Es läßt sich a priori selbverständlich nichts aussagen, wenngleich eine Lösung von Jod aus Jodtyrosin durch Trypsin gewiß ein unerwartetes Phänomen darstellen würde.

Es soll nicht übergangen werden, daß Nürnberg [2]) nachgewiesen hat, daß Jodothyrin, das weder die Millonsche noch die Glyoxalreaktion gibt, beide erkennen läßt, nachdem es einige Stunden im Papinschen Topf unter 5—6 Atmosphären Druck erhitzt wurde. Nürnberg schließt hieraus, daß sowohl Tyrosin wie Tryptophan im Jodothyrin Jodträger seien. Die Richtigkeit bezw. Unrichtigkeit dieser Anschauung wird sich an der Hand von Versuchen ergeben, mit welchen ich beschäftigt bin und welche zum Ziel haben, das Verhalten jodierter aromatischer Eiweißspaltprodukte gegenüber Trypsin zu erforschen.

Auch das Verhalten des Jodthyreoglobulins den autolytischen Fermenten gegenüber, wie auch das von Jodtyrosin, Jodphenylalanin und anderen Jodkörpern im tierischen Stoffwechsel soll geprüft werden. Letztere Untersuchungen sind schon im Gange. Über ihre Resultate soll alsbald berichtet werden.

Vorgreifend auf eine spätere Mitteilung soll erwähnt werden, daß Phenylalanin im Gegensatz zu Tyrosin nicht durch einfaches Einwirkenlassen von Jod in alkalischer Lösung sich jodieren läßt.

---

1) loc. cit.

2) A. Nürnberg. Zur Kenntnis des Jodothyrins. Hofmeisters Beiträge 10. 125 (1907).

Was den leichten Eintritt des Jods in das Tyrosin bedingt, ist die Gegenwart des Hydroxyls im Benzolkern; wo dieses fehlt, fehlt auch die leichte Aufnahmefähigkeit für Jod. Ich erwähne dies ausdrücklich gegen die kürzlich erschienenen Ausführungen v. Fürths und Schwarz'[1]), welche angeben, durch Einwirkenlassen von Jod auf Phenylalanin in alkalischer Lösung ein Jodphenylalanin dargestellt zu haben, allerdings ohne das erhaltene Produkt auf Jod untersucht zu haben. Ich habe, nachdem ich schon früher beim Versuche, in der angegebenen Weise Jodphenylalanin darzustellen[2]), zu einem negativen Resultate gelangt war, den Versuch wiederholt und habe bei der Einhaltung der von Fürth und Schwarz angegebenen Versuchsbedingungen ein kristallinisches Produkt erhalten, das sich jedoch als unverändertes Phenylalanin erwies. Auf diese Verhältnisse soll in einer späteren Publikation näher eingegangen werden.

Zum Schluß sei mir gestattet noch auf die in dem eben erwähnten Aufsatze v. Fürths und Schwarz' niedergelegten Beobachtungen, das Jodothyrin und seine Wirkungen auf den Blutkreislauf betreffend, mit einigen Worten einzugehen. Die Autoren gelangen zu dem Schluß, daß das Jodothyrin keine eigentlichen spezifischen Eigenschaften auf den Blutkreislauf besitze, sondern, daß die von diesem hervorgerufenen Erscheinungen, als welche sind Blutdrucksenkung und das Auftreten großer langsamer Pulse (bei der Katze), auch Stoffen zukommen, die nach dem gleichen Verfahren aus den gewöhnlichen Eiweißarten gewonnen und danach künstlich jodiert werden.

Diese an und für sich sehr interessante Wahrnehmung legt uns nahe, wie vorsichtig man sein muß mit der Übertragung von Beobachtungen, die am Jodothyrin gewonnen werden, auf die native Schilddrüse und ihr Sekret. Wir dürfen uns nämlich nicht verhehlen, daß der tiefe Eingriff, vermittels dessen das Jodothyrin nach dem Baumannschen Verfahren gewonnen wird, auf den inneren Bau jener Gruppe des Eiweißmoleküls, die das Jodothyrin liefert, nicht ohne Einfluß ist. Das Jodothyrin dürfen wir uns nicht als einen Körper vorstellen, der mit einem Eiweißmolekül verkettet ist, ähnlich etwa wie die Nukleine mit Eiweiß zu Nukleoalbumin oder wie Nukleinsäuren mit Eiweiß zu Nukleinen. Es ist vielmehr ein integrierender Bestandteil des Eiweißmoleküls selbst,

1) O. v. Fürth und K. Schwarz. Über die Einwirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat. Pflügers Archiv. 124. 113. (1908).

2) Das Phenylalanin verdankte ich der Güte des Herrn Prof. Winterstein.

ein Bruchteil desselben. Ebensowenig dürfen wir es in die Reihe jener Elementarkomplexe stellen, welche bei der Hydrolyse aus dem Eiweißmolekül gewonnen werden, bezw. in welche das Eiweißmolekül zerfällt, zu welchem wir auch noch komplexere Verbindungen wie die Polypeptide rechnen. Diese Produkte haben eine konstante Zusammensetzung und stellen chemische Individuen dar. Seiner Darstellung, sowie auch seinem chemischem Verhalten nach steht das Jodothyrin den Melaninen nahe, weicht also in seinem Bau von dem ursprünglichen Eiweiß, aus dem es dargestellt wird, ebenso sehr ab wie die Melanine von den unveränderten Eiweißkörpern. Wie jene hat es keine konstante Zusammensetzung. Sein Jodgehalt ist stets dem des Jodthyreoglobulinpräparates aus dem man es darstellt, adäquat. Ein jodreiches Jodthyreoglobulin liefert ein jodreiches Jodothyrin, ein jodarmes Jodthyreoglobulin ein jodarmes Jodothyrin. Auch seine übrige Zusammensetzung ist großen Schwankungen unterworfen. Ich habe bedeutende Unterschiede im prozentischen Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehalt bei den Produkten ganz gleicher Provenienz gefunden. Zweifellos haben rein äußerliche Momente, wie die Dauer des Erhitzens, die Konzentration der Säuren usw. einen wesentlichen Einfluß. Als sicher habe ich bei Gelegenheit meiner früheren Versuche [1]) feststellen können, daß man nicht dasselbe Produkt erhält, wenn man von einem nativen, nicht koagulierten Jodthyreoglobulin oder von einem vorher geronnenen bezw. getrockneten Präparate ausgeht, bei sonst gleicher Siedezeit und gleicher Säurekonzentration. Wie wenig übrigens die Zusammensetzung der Melanine einer Konstanz sich erfreut, ist auch schon von anderer Seite dargetan worden. So kann man schwefelfreie bezw. -arme und schwefelreiche Melanine erhalten je nachdem man von cystinarmen Proteinen ausgeht oder zu der Eiweißlösung, die zur Herstellung der Melanine dient, noch Cystin als solches hinzufügt.

Als Zeichen des Unterschieds im inneren Bau zwischen unverändertem Jodthyreoglobulin und Jodthyrin will ich anführen, daß sich letzteres durch siedendes, gesättigtes Barytwaser nicht spalten läßt, während, wie wir gesehen haben, Jodthyreoglobulin dabei bis auf einen sicher nicht aus Jodothyrin bestehenden Rest glatt zerfällt wird. Diese große Resistenz beobachtete ich wenigstens an einem vorher getrockneten Präparat.

Ich will gleich anfügen, daß das was soeben gesagt wurde in vollem Maße nur für das mit Säuren nach dem Baumannschen

1) Nicht publizierte Untersuchungen.

Verfahren dargestellte Jodothyrin gilt. Ich habe schon hervorgehoben, daß man durch Pepsin- sowie durch Trypsinverdauung zu einem Produkt gelangt, das manche Eigenschaften mit dem Jodothyrin teilt. Inwiefern es diesem gleich steht muß noch erwiesen werden. Ich glaube jedoch annehmen zu dürfen, daß in mancher Hinsicht dieses Produkt dem ursprünglichen Jodeiweißkörper der Schilddrüse näher kommt, als das durch Säurespaltung gewonnene. Jedenfalls dürften ihm die Melanineigenschaften fehlen.

Nicht unerwähnt soll auch bleiben, daß nach demselben Verfahren, nach welchem Jodothyrin aus Jodthyreoglobulin hergestellt wird, ein seinen chemischen Eigenschaften nach ähnlicher Komplex, bloß daß dort das Jod fehlt, aus vielen anderen (vielleicht allen den gewöhnlichen) Eiweißarten sich gewinnen läßt. Ich habe dies für das Serumalbumin und Serumglobulin und das Hühnereiweiß schon vor langem nachgewiesen.

Mehr beiläufig möchte ich erwähnen, daß den Körper, den v. Fürth und Schwarz in ihrer kürzlich erschienenen Abhandlung als „künstliches Jodothyrin" bezeichnen und als neu beschreiben, ich schon vor Jahren aus künstlich jodiertem Hühnereiweiß dargestellt habe [1]). In meinen Vorlesungen pflege ich ihn als „Pseudojodothyrin" zu bezeichnen und halte diese Bezeichnung für richtiger als die Fürths, weil er eben doch nicht alle physiologischen Eigenschaften des Jodothyrins besitzt und eine solche Bezeichnung nur irreführend wirkt. Insbesondere habe ich schon damals hervorgehoben, daß es die spezifische Wirkung des Jodo-thyrins auf den Stoffverbrauch und die Stickstoffausscheidung nicht sein eigen nennt.

Desgleichen bemerke ich, daß, was die von v. Fürth und Schwarz an gleicher Stelle beschriebene Fähigkeit der bei der Säurespaltung aus Eiweiß entstehenden Melanine, Jod zu binden, anbelangt, ich sie schon im Jahre 1903 dargetan habe [2]). Ich habe ein solches Produkt mit 2,16 Proz. Jod dargestellt. Auch diesem Körper fehlen die spezifischen Eigenschaften des Jodothyrins dem Stoffwechsel gegenüber.

Für die Erforschung der Schilddrüsenwirkung und die Feststellung der Bedeutung der jodhaltigen Substanz dürfte das (durch Säurespaltung gewonnene) Jodothyrin aus den angeführten Gründen nicht das in jeder Hinsicht geeignete Objekt sein, vielmehr sind nur solche Beobachtungen auf die Verhältnisse im Tierkörper über-

---

1) A. Oswald. Über jodierte Spaltungsprodukte des Eiweißes. Hofmeisters Beiträge 3. 391 (1903).

2) Ebenda. Seite 395 Anm. 6.

tragbar, die an dem möglichst unveränderten Drüsenprodukt gewonnen werden, an der nativen Substanz, dem Jodthyreoglobulin, dem eigentlichen Drüsensekret. Die Herstellung des Jodothyrin aus ihm schafft Verhältnisse, die im Tierkörper nicht gegeben sind. Mit solchen Untersuchungen (mittels Jodthyreoglobulin) bin ich in Ausdehnung meiner früheren mehrjährigen Versuche beschäftigt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Cloetta zu danken für die mir gewährte gütige Erlaubnis, diese Untersuchungen in seinem Institute ausführen zu dürfen und für die Liberalität mit welcher er mir alle Mittel des Instituts zur Verfügung stellte.

Zürich, im Oktober 1908.

VI.

Aus der medizinischen Klinik in Greifswald.
(Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Minkowski.)

Zur Pathogenese des Pankreasdiabetes.

Von

Priv.-Doz. Dr. J. Forschbach.

Das Auftreten des Diabetes beim pankreaslosen Hund haben schon von Mering und Minkowski zurückgeführt auf das Aufhören einer spezifischen Funktion der Bauchspeicheldrüse, die für einen normalen Verbrauch des Zuckers im Organismus unerläßlich ist. Die Tatsache, daß sich die äußere Sekretion des Pankreas nach einer großen Zahl experimenteller Untersuchungen einwandsfrei bedeutungslos für die Genese des Diabetes ergab, leitete bereits die Entdecker des Pankreasdiabetes auf die Hypothese hin, es gebe die Drüse mittels innerer Sekretion ein wirksames Produkt her, das den normalen Ablauf der Zuckerzerstörung besorge. Dieses unbekannte Agens schien durch die Untersuchungen Lépines bald darauf greifbare Gestalt anzunehmen. Normaler Weise — so faßte Lépine ursprünglich seine Lehre — zirkuliere ein zuckerzerstörendes Ferment, an Leukocyten gebunden, im Blut, und der Umfang der Glykolyse im Organismus werde durch den Gehalt des Blutes an zuckerzerstörendem Ferment bestimmt. Seine Theorie stützte Lépine durch den Nachweis, daß sowohl im Pankreasdiabetes wie im menschlichen Diabetes die glykolytische Kraft des Blutes herabgesetzt sei. Mit der Pankreasexstirpation werde eine Produktionsstätte dieses Fermentes beseitigt und damit die zuckerzerstörende Kraft des Blutes herabgesetzt. Die Folge davon sei der Diabetes. Ein Teil der Nachuntersucher stimmten darin überein, daß die von Lépine beobachtete Glykolyse nichts anderes als ein postmortaler Vorgang sei, ein anderer Teil wandte sich gegen seine Methodik der Messung der glykolytischen Kraft. Wieder andere konnten auch den Unterschied zwischen dem zuckerzerstörenden Vermögen des gesunden und des diabetischen Blutes nicht bestätigen. Aber, selbst wenn man die Richtigkeit der Lépine'schen Beobachtungen gelten ließ, so ließen sich doch auch vollkräftige Argumente gegen seine Vorstellung beibringen, nach der sich die Glykolyse in ihrem ganzen Umfange im Blute allein abspielen sollte. Dem Einwand,

daß der Fermentgehalt des Blutes ganz unzureichend sei, um die gewaltige Zuckerzerstörung im Körper zu bewältigen, hat sich schließlich auch Lépine nicht verschließen können. So blieb denn von seiner Lehre gegenüber den zahlreichen gewichtigen Bedenken kaum mehr, als die sympathische Vorstellung einer inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse, wie sie auch von den Entdeckern des Pankreasdiabetes in den Vordergrund gerückt war.

Chauveau und Kaufmann sind zu Vertretern einer anderen Theorie geworden, die neben der Bedeutung des Pankreas auch der Leber wieder zu ihrem Rechte verhelfen will und Claude Bernards hepato-neurogenen Diabetes mit der Entdeckung des Pankreasdiabetes in Einklang zu bringen sucht: die Leber als Zuckerstapelplatz steht unter dem erregenden Einfluß des Nervensystems und dem hemmenden des Pankreas. Durch die Exstirpation der Bauchspeicheldrüse fällt der hemmende Einfluß weg. Der Pankreasdiabetes wäre also zu denken als die Folge einer vermehrten Zuckerbildung, nicht der verminderten Zuckerzerstörung. Wenn ursprünglich Chauveau und Kaufmann die Ansicht vertraten, die Beeinflussung der Leber durch das Pankreas geschehe auf nervösem Wege, so gelangten sie — und das interessiert uns am meisten — doch schließlich auf Grund experimenteller Prüfung der Frage ebenfalls zu der Vorstellung einer inneren Sekretion. Hiervon abgesehen hat die Chauveau-Kaufmannsche Erklärung viel Widerspruch gefunden. Viele haben das experimentelle Ergebnis der beiden Autoren, daß das Blut der Femoralvene und der Femoralarterie beim pankreasdiabetischen Tiere in gleicher Weise in ihrem Zuckergehalt differierten wie bei normalen, nicht als strikten Beweis dafür angesehen, daß der Zuckerverbrauch im Pankreasdiabetes nicht gestört sei; andere haben Zweifel in die Möglichkeit gesetzt, daß die Leber imstande sei, unter normalen Verbrennungsverhältnissen so ungeheure Zuckermengen ins Blut abzugeben, wie sie den im Urin des pankreasdiabetischen Tieres enthaltenen Quantitäten entsprechen. Sauerbeck hebt in seinem Referat mit Recht das Verdienst der beiden Forscher hervor, wenn sie versucht haben, die Errungenschaften Claude-Bernards über die neue Entdeckung nicht in Vergessenheit sinken zu lassen. Trotzdem hat aber keiner der Neueren sich mit ihren Theorien so befreunden können, daß sie als mitherrschend angesehen werden könnten.

Als später Cohnheim mit der Mitteilung hervortrat, daß er weder durch Pankreassaft noch Muskelpreßsaft allein, wohl aber durch das Zusammenwirken beider eine kräftige glykolytische

Wirkung erzielt habe, schien mehr Licht in das Wesen des vielvermuteten aber nicht strikte erwiesenen inneren Fermentes zu kommen. Nach dieser Lehre gab das Pankreas „Etwas“ her, was gemeinsam mit einem Ferment der Muskeln in diesen die Zuckerverbrennung bewerkstellige. Gegen Cohnheims Resultate wandten sich entschieden Embden und Klauß, so daß der Wert seiner Befunde zum wenigsten als sehr fraglich anzusehen ist.

Es haben demnach die neueren Untersuchungen nur wenig zur Klärung des Punktes der inneren Sekretion beigetragen, und wenn die heutige Generation in der Mehrheit an der Annahme einer inneren Sekretion festhält, so stützt sie sich dabei immer noch auf die Transplantationsversuche, wie sie Minkowski und Hédon schon gegen Ende der neunziger Jahre ausgeführt haben. Wenn man nämlich genügend große Pankreasstücke im Zusammenhang mit ihren Gefäßen von ihrem natürlichen Standorte entfernt, und unter die Haut verpflanzt, was ohne erhebliche Läsionen der Gewebe geschehen kann, so kann man später sogar den ganzen Stiel bis auf die ernährende Arterie unterbinden, ohne daß mehr wie eine geringfügige bald versiegende Glykosurie zustande kommt. Für die Mehrzahl der Autoren ging aus diesen Experimenten hervor, daß die Wirkung des Pankreas nur auf dem Wege der inneren Sekretion vor sich ging und wenigstens direkte Nerveneinflüsse ausgeschlossen seien [1]). Inwieweit das hypothetische innere Sekret schließlich vielleicht durch Nervenvermittlung zur Vollendung der Zuckerzerstörung führe, darüber haben auch die Vertreter der Theorie von der inneren Sekretion sich kein abschließendes Urteil gestattet. Eine weitere Stütze der Auffassung hat letzthin Martina [2]) hinzugefügt, indem er nachwies, daß Pankreasstücke ohne jegliche Verbindung mit den eigenen ernährenden Gefäßen und Nerven, in blutreiches Gewebe, wie die Milz, implantiert, ihre Funktion behalten können. Wenn auch sein Versuchshund offenbar noch beträchtliche Zuckerquantitäten verlor, so ist doch für die Bewertung des Experimentes von erheblicher Wichtigkeit, daß das nachweislich

1) Gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat Pflüger den Einwand erhoben, daß die zuführende Arterie möglicherweise noch von Nervenästen begleitet sein könnte, deren Funktion für das Ausbleiben des Diabetes entscheidend wäre. Es sei daher hier erwähnt, daß gelegentlich der Arbeiten des Herrn Dr. Lombroso im hiesigen Laboratorium es gelang, bei einem Hunde nach Transplantation eines Pankreasstückes unter die Bauchhaut den gesamten Gefäßstiel zu unterbinden und zu durchtrennen, ohne daß mehr als eine 2tägige Glykosurie eintrat. Erst nach vollständiger Exstirpation des verlagerten Stückes stellte sich schwerer Diabetes ein.

2) Dtsch. Med. Wchschr. 1908. No. 1, S. 45.

total exstirpierte Tier mit dem kleinen in die Milz transplantierten Pankreasstück monatelang gelebt hat. Die Fortführung dieser wichtigen Versuche ist leider diesem Forscher nicht mehr beschieden gewesen.

Ich habe in diesem Zusammenhang die „neurogene Theorie" von dem Ursprung des Pankreasdiabetes berührt, wie sie von Pflüger ursprünglich energisch vertreten wurde: nicht der Ausfall einer spezifischen Funktion, sondern die am Pankreas und in seiner Umgebung gesetzten Nervenläsionen sind schuld an dem Diabetes. Ich kann mir an dieser Stelle versagen, das Für und Wider dieser Auffassung zu diskutieren, weil ich bei der Deutung meiner eigenen Versuche darauf zurückkommen muß.

Es erübrigt, im Rahmen dieser kurzen Skizze noch einer dritten Hypothese zu gedenken, die nur vereinzelt Anhänger gefunden hat. Nach ihr ist die Ursache des Pankreas-Diabetes nicht der Ausfall eines normalen Produktes, sondern die Retention einer zuckerbildenden Substanz, die unter normalen Umständen im Pankreas zerstört wird. Auch diese Auffassung hat der Kritik der Autoren weniger standgehalten, als die Vorstellung einer inneren Sekretion der Drüse, ein Punkt, auf den ich gleichfalls am Schlusse zurückgreifen muß.

Die kürzlich erschienene Veröffentlichung von Sauerbruch und Heyde[1]) „über Parabiose künstlich vereinigter Warmblüter" leitete mich auf den Gedanken, die dort angegebene Versuchsanordnung für die Frage der Pathogenese des Pankreasdiabetes auszuwerten.

Basierend auf einigen früheren Experimenten gelang es Sauerbruch und Heyde in 32 Versuchen, junge Kaninchen von gleichem Wurfe und gleichem Geschlecht dauernd in organische Vereinigung zu bringen. Entweder wurden bei beiden Tieren an korrespondierenden Stellen der Flankengegend Schnitte nur durch die Haut geführt, und die entsprechenden Wundränder über einer Etage tiefgreifender Muskelnähte vereinigt, oder es wurde die ganze Wanddicke durchschnitten und durch Peritonealnaht sogar eine Kommunikation beider Bauchhöhlen erzielt. Die Heilung vollzog sich im allgemeinen nach den Gesetzen der normalen Wundheilung. Auffallend waren nur die Größe und Mächtigkeit der Proliferation in der Wunde. Schon sehr bald nach der Operation durchzogen feine Blutgefäße das Wundgebiet, so daß an dem Austausch des Blutes beider Tiere nicht gezweifelt werden konnte. Experimentiell ließ sich das Vorhandensein dieser Kommunikationen dadurch erweisen, daß Jod und Salizylsäure von einem Tier in das andere übergingen.

Bei dem Jodversuch wurden 5 ccm einer 10prozentigen Lösung eingespritzt. Nach $^3/_4$ Stunden gab der Urin des injizierten Tieres starke, der des nicht injizierten Tieres schwache Jodreaktion. Doch

1) Münch. Med. Wchschr. 1908 No. 4.

trat beim letzteren noch nach 2 Stunden eine intensivere Reaktion auf. Auch Gifte, wie Strychnin und selbst körperliche Elemente wie Bakterien fanden ihren Weg von Tier zu Tier.

Über die mögliche Lebensdauer zweier so in Parabiose lebender Tiere konnten die beiden Autoren nichts Sicheres aussagen, weil die experimentelle Verwendung der Tiere es mit sich brachte, daß sie meist schon in der dritten Woche nach der Operation geopfert werden mußten. Häufig war zu beobachten, daß das stärkere Tier auf Kosten des schwächeren lebt, ohne daß etwa eine Ungleichmäßigkeit der Ernährung Schuld daran gehabt hätte.

Angesichts dieser schönen Versuche legte ich mir die Frage vor, in welcher Weise der Pankreasdiabetes eines Hundes durch die Parabiose mit einem anderen beeinflußt wird. In Kürze habe ich bereits über einige Versuche berichtet [1]).

Der Gedanke, daß das Blut eines gesunden Tieres ein antidiabetisches Ferment enhält, führte bereits Hédon [2]) dazu, bei einem pankreaslosen Hunde den Diabetes durch eine Transfusion normalen Blutes zu bekämpfen. Er entblutete einen pankreaslosen Hund fast völlig und leitete sofort in seine Vena jugularis das gesamte Blut eines gesunden Tieres. In der Tat konnte er in einem Falle ein erhebliches Absinken der Zuckerausscheidung konstatieren. Hédon hat aber selber diese Verminderung der Glykosurie nicht strikte als die Folge der Transfusion gesunden Blutes angesehen, und man muß Pflüger [3]) recht geben, wenn er in der Größe des Eingriffs den Grund für das Absinken der Glykosurie vermutet. De Domenicis [4]) hat bei pankreaslosen Hunden Einspritzungen mit normalem Blut gemacht, ohne jedoch eine glykosurieherabsetzende Wirkung erzielen zu können. Der negative Ausfall dieser Versuche beweist aber im ganzen deshalb wenig, weil mit dieser Anordnung — abgesehen von den schweren operativen Eingriffen Hédons — keine kontinuierliche Zufuhr des wirksamen glykolytischen Prinzips gewährleistet ist. Nur von einer dauernden organischen Vereinigung der Blutbahnen zweier Tiere, wie sie durch die Experimente Sauerbruchs und Heydes möglich geworden ist, kann man hoffen, in diesem Punkte Klarheit zu bekommen.

Der Mitteilung meiner eigentlichen Experimente zum speziellen Thema will ich in Kürze einen Bericht über einige Erfahrungen bei der Vereinigung zweier Tiere vorangehen lassen, die technisches und biologisches Interesse beanspruchen dürften.

1) Deutsche Med. Wchschr. 1908 Nr. 21.
2) Université Montpellier, Travaux de Physiologie, Paris 1898.
3) Arch. f. d. g. Physiol., 118, 1907 S. 281.
4) Cit. nach Maly, Bd. 22, S. 517.

Zu meinen Untersuchungen verwendete ich ausschließlich Hunde. Nach dem Vorgange von Sauerbruch und Heyde wählte ich anfangs nur 5—10 Wochen alte Tiere gleichen Wurfs und gleichen Geschlechts Wenig erfreuliche Resultate hatte ich mit der einfachen Hautvereinigung beider Tiere. Die so entstehende Verbindungsbrücke war entschieden zu schwach, um den manchmal temperamentvollen Bewegungen der Tiere genügenden Widerstand zu leisten. Im ersten Stadium der Gewebsorganisation ereignete es sich fast stets, daß durch kleine Insulte die Hautränder auseinander gezerrt wurden. Trat dann eine Eiterung hinzu, so griff die trennende Demarkation rapid weiter um sich und führte zur völligen Loslösung. Ich entschloß mich daher, zu der von Sauerbruch und Heyde angegebenen peritonealen Vereinigung überzugehen.

Nach dieser Methode sind später eine große Anzahl von Tieren operiert worden[1]). Ich gebe darum hier kurz das Verfahren wieder, wie es sich als das einfachste und beste herausgestellt hat: Es werden an den beiden Tiere nach gründlicher Rasur und Desinfektion der Haut korrespondierende Flankenschnitte durch Haut und oberflächliche Muskulatur geführt, die etwa am Rippenbogen beginnen und in einiger Entfernung oberhalb der Beckenschaufeln enden. Dann folgt von innen heraus eine Katgutknopfnaht durch die dorsalen Haut- und Muskelwundräder, die auch die entsprechenden Schichten des oberen und unteren Wundwinkels schließt. Nun werden in einem Zuge beiderseits tiefe Muskulatur und Peritoneum durchtrennt und die dorsalen Wundränder dieser Schichten durch Seidenknopfnähte so vereinigt, daß die peritonealen Flächen möglichst weit im Kontakt kommen. Auch hier wird namentlich besonders Sorge auf den guten Verschluß in den Winkeln des Wundgebietes gelegt. Durch fortlaufende oder Knopfnaht werden nun in umgekehrter Folge zuerst die ventralen Wundränder der Peritonealschicht und darüber die ventralen Ränder der oberflächlichen Muskulatur und Haut geschlossen. Die Vorzüge gegenüber der einfachen Haut-Muskelvereinigung bestehen hauptsächlich darin, daß die Plastizität des Peritoneums in verhältnismäßig kurzer Zeit eine feste Vereinigung bilden hilft. Dann aber werden auch die übrigen Schichten durch den intraabdominalen Druck gewissermaßen unterpolstert und damit die Verschiebung der Wundränder, Faltenbildung der Haut und Höhlenbildung zwischen den einzelnen Schichten vermieden.

Was die wichtige Verbandstechnik angeht, so gipste ich anfangs die kleinen Tiere ein. Aber selbst bei guter Polsterung war erstaunlich, wie schnell in den Verbänden schwere Deformation des Brustkorbs zustande kam, die wohl in vielen Fällen die Todesursache der Tiere wurde. Auch Leneoplastverbände bewährten sich im allgemeinen nicht. Später bin ich bei jungen Tieren ganz von stark beengenden Verbänden abgekommen und habe nur noch mit leichten Mullbindentouren fixiert. Ein solcher Verband reicht aus, wofern man nur das Abrutschen der Touren nach hinten durch geeignete Fixation

---

1) Bei den Versuchen erfreute ich mich der gütigen Unterstützung von Herrn Geheimrat Minkowski. Außerdem hatte Herr Priv.-Doz. Dr. Heller die Güte, mich mit einigen wertvollen chirurgischen Winken zu unterstützen.

am Hals der Tiere verhindert. In einigen Fällen habe ich namentlich bei temperamentvollen und älteren kräftigen Tieren den Stärkeverband schätzen gelernt. Die Schnittwunde bestreute ich mit Dermatol und hielt nun die Tiere so lange im Verbande, bis die Fäden entfernt werden konnten. Während die Entfernung der Fäden im allgemeinen am 7. oder 8. Tage vorgenommen werden konnte, mußte sie manchmal doch wegen Eiterung der Stichkanäle schon früher geschehen. Wo eine prima intentio der Haut nicht zustande kam, zeigten sich doch gewöhnlich nach 1—1 1/2 Wochen kräftige Granulationen zwischen den Wundrändern. In der zweiten Woche begann auch die Überbrückung dieser Stellen mit oberflächlichem Epithel. Ist die Heilungstendenz aber eine geringe oder die Eiterung sehr stark, so reißen nach Entfernung der Fäden die verklebten Gewebe schnell bis auf das Peritoneum ein, die Därme prolabieren, und die Peritonitis ist unaufhaltsam. Es ist sehr auffallend, daß sich gelegentlich, auch nachdem die Heilung bereits vollendet scheint, eine trennende Demarkation genau in den Nahtstellen vollziehen kann.

In glücklichen Versuchen lebten so vereinigte Tiere munter nebeneinander. Von einer gewissen Koordination in den Bewegungen beider Tiere, wie die Sauerbruch und Heyde beobachteten, habe ich bei Hunden nichts bemerken können. Was das Verhalten des von vornherein minderkräftigen Tieres in der Parabiose angeht, so kann ich auch für Hunde die Beobachtung von Sauerbruch und Heyde bestätigen, daß oft das minderkräftige Tier auch bei anscheinend genügender Ernährung rapid herunterkommt und bald in der Kachexie zu grunde geht. Es macht unbedingt den Eindruck, als ob ein gewisses Gleichgewicht in der Stoffwechselenergie beider Tiere vorhanden sein müßte, um ihre längere Parabiose zu gewährleisten, und als ob die geringste Störung des Gleichgewichts auf ein Tier äußerst schädlich wirkt. Jedenfalls sprechen alle diese Erscheinungen sehr für die immer noch gewahrte individuelle Selbstständigkeit beider Tiere. Damit berühre ich die Frage der Vollkommenheit der Kommunikation, inwieweit z. B. Wasser und Nährstoffe, dem einen Tier zugeführt, das Bedürfnis des anderen Tieres decken können. Meine später erörterten Versuche mit Jodkali- und Milchzuckerinjektion haben mich zu der Überzeugung geführt, daß die Vollständigkeit der Kommunikation im einzelnen Falle ungeheuer differiert. Wir werden sehen, daß auch entschieden von der Art der injizierten Substanz abhängt, wieviel davon die Verbindungsbrücke nach dem anderen Tier passiert. Inwieweit dabei die Resorptionsgeschwindigkeit für den injizierten Stoff, seine Diffusibilität und seine Molekülgröße eine Rolle spielen, muß dahingestellt bleiben.

Ich will hier noch einiger Ereignisse Erwähnung tun, die in pathologischer Beziehung Beachtung verdienen.

In einem Versuche bekamen beide Tiere 6 Tage nach ihrer Vereinigung gleichzeitig eine hämorrhagische Nephritis, die nach 4 Tagen verschwunden war. Gleichzeitig gewahrte man bei dem männlichen Hunde, sehr plötzlich auftretend, einen kreisrunden 3-Markstückgroßen

Defekt in der Haut, von dem aus eine tiefe Nekrose trichterartig in die Tiefe der Muskulatur reichte. An einer anderen Stelle der Haut desselben Tieres zeigte sich ein blauroter Fleck, der bald dem gleichen Schicksal der Nekrose unterlag. Auch wurde der Heilungsverlauf der gemeinschaftlichen Wunde erheblich beeinträchtigt durch Bildung nekrotischer Fetzen. Eine befriedigende Erklärung für alle diese Erscheinungen vermag ich nicht zu geben.

Es interessierte mich nun weiter die Frage, inwieweit tatsächlich die Gleichgeschlechtlichkeit der Tiere, ihre Jugend und die Abstammung von einem Wurf Vorbedingung für ein Zusammenheilen sind.

Die beiliegende Abbildung zeigt 2 Tiere gleichen Alters und aus gleichem Wurfe, aber verschiedenen Geschlechts, die ebenso vollkommen verwachsen sind wie gleichgeschlechtliche.[1] Ich habe diese Experimente noch einige Male wiederholt, ohne mich überzeugen zu können, daß bei der Heilung dem Geschlechtsunterschied der Hunde eine wesentliche Bedeutung zukommt. Dieses Faktum ist, wie ich glauben möchte, nicht ohne biologischen Wert. Wenn es gelingt, in der Entwickelung begriffene, verschieden geschlechtliche Tiere miteinander auf längere Zeit zu vereinigen, so wäre eine gegenseitige Beeinflussung der Geschlechtscharaktere nicht ausgeschlossen. Vielleicht erführen innere und äußere Genitalien interessante anatomische und physiologische Veränderungen. Auch die geschaffene Lebensgemeinschaft verschieden geschlechtlicher älterer Tiere, wie sie im Versuch 5 gelungen ist, bietet möglicherweise ein günstiges Versuchsobjekt für die Lösung derartiger Fragen.

Daß dem Alter der Tiere ein Einfluß bei der Heilung zukommt, wage ich nicht zu bezweifeln. Der Versuch 5 zeigt zwar, daß 2 verschieden geschlechtliche Tiere, die mindestens ein Jahr alt waren, 17 Tage lang in der Parabiose gelebt haben. Das ganze Wundgebiet befand sich zu dieser Zeit in allerbester Heilung, und üppige Granulationen hatten die Diastase zwischen den Hauträndern ausgefüllt. Nur durch die geringe Widerstandskraft der Wunde in einem Winkel kam es plötzlich bei diesen Tieren zu Darmprolaps und zur Peritonitis. Diesem Vorkommnis hätte sich sicher durch einen technisch vollkommneren Verschluß der Wundwinkel begegnen lassen. Die Munterkeit und die gute Körperbeschaffenheit der Hunde berechtigen zu der Hoffnung, daß es gelingt, auch ältere Tiere monatelang am Leben zu erhalten.

Zur Beantwortung der gestellten speziellen Frage traf ich folgende allgemeine Anordnung der Versuche:

Ich vereinigte durch die peritoneale Methode anfangs junge, in einem Falle auch ältere Tiere miteinander und wartete, bis

---

1) Nachtrag bei der Korrektur: Dieser meiner Versuche hat Minkowski bereits in der Schmiedeberg-Festschr. dieses Archivs (10. Okt. 1908) Erwähnung getan. Später hat Morpurgo (Münch. Med. Wochenschrift Nr. 47 1908) auch Ratten verschiedenen Geschlechts in Parabiose vereinigt.

die Heilung entweder vollständig war oder doch das nicht per primam geheilte Wundgebiet mit frischen Granulationen sich bedeckt hatte. Sobald durch einen Jodversuch das Vorhandensein der Kommunikationen nachgewiesen war, wurde einem Tiere das Pankreas exstirpiert. Viel Mühe verursachte das getrennte Auffangen



der Harne. Bei kleinen Tiere klebte ich über Penis resp. Vagina Gummifingerlinge, die an ihrer Oeffnung einen kragenartigen Fortsatz haben, mit Leukoplastmasse fest auf die Haut auf, bei großen Tieren versah ich das Männchen mit einem besonders gefertigten leichten Urinal, das ebenfalls mit den stark klebenden Leukoplast

auf der Haut fixiert wurde, während ich das Weibchen entweder katheterisierte oder in den Stoffwechselkäfig den Harn entleeren ließ. Das Ankleben der Urinale gelingt meist so vollkommen, daß ein Vorbeilaufen des Harnes nur bei starker Füllung vorkommen kann. Bei meinen Versuchen habe ich vorgezogen, den Urin der kleineren Tiere im allgemeinen in kleinen Portionen zu untersuchen, sowie sie in die Urinale gelassen wurden. Bei den großen Tieren, bei denen teilweise katheterisiert wurde, wählte ich 4—12 stündige Zeitabschnitte. Diese Form der Untersuchung hat den Vorteil, daß das Entstehen und die Schwankung einer Glykosurie sowie Veränderungen im Verhältnis D:N besser zum Ausdruck kommen. Was die chemischen Methoden angeht, so prüfte ich qualitativ auf Zucker mittels der Trommerschen Probe, in zweifelhaften Fällen auch nach Worm-Müller. Die quantitative Bestimmung des Zuckers geschah bei den großen Hunden auf polarimetrischem Wege, die manchmal durch Titration kontrolliert wurde. Bei den kleinen Tieren begnügte ich mich im allgemeinen in Anbetracht der minimalen Harnmengen mit der Bestimmung des Zuckergehalts im Gährungssacharometer von Lohnstein und Wagner. Ich habe mich wiederholt überzeugt, daß diese Apparate bei der Verwendung sauren frischen Harns und gut gewaschener Hefe ganz vorzügliche Resultate geben. Durch Titration habe ich in sehr vielen Fällen die Gährungsresultate kontrolliert.

Herrn Geheimrat Minkowski, der die Güte hatte, sämtliche Pankreasexstirpationen vorzunehmen, sei hier mein allerbester Dank ausgesprochen.

Versuch 1.

Eine 820 Gramm wiegende Hündin und ein 870 Gramm wiegender Hund, beide von gleichem Wurf und 6 Wochen alt, werden am

Tabelle 1.

Tag	Stunde	Hündin ohne Pankreas		Hund mit Pankreas		Bemerkungen
		Harnmenge in ccm	Zucker	Harnmenge in ccm	Zucker	
27. 4. 08	9^h a. m.	0	0	2	0	Beide Tiere ohne Nahrung
28. 4. 08	7^h a. m.	2	0	2,5	0	
	11^h a. m.	4,5	0	3,5	Worm-Müller deutlich	
29. 4. 08	$7^h\ 30'$ a. m.	3	0			Gegen 11^h a. m. Tod d. Hundes mit Pankreas

16. April 1908 nach der „peritonealen Methode“ vereinigt. Nach vollkommener Heilung der Wunde wird dem Weibchen das Pankreas am 26. April 1908 total exstirpiert. Beendigung der Operation um 6 Uhr p. m.

Versuch um 11^h a. m. am 28. abgebrochen wegen plötzlichen Todes des nicht entpankreasten Tieres. Am 29. fanden sich in der Blase des ebenfalls krepierten pankreaslosen Tieres noch 3 ccm Harn, die keinen Zucker enthielten.

Aus diesem Versuch ersieht man, daß eine in Parabiose lebende Hündin 36 Stunden nach der Pankreasexstirpation keinen zuckerhaltigen Harn ausgeschieden hat, während bei dem Hunde Spuren Traubenzucker im Harn erschienen. Beide Tiere blieben nach der Pankreasexstirpation ohne Nahrung.

Sektionsbefund: Bei der entpankreasten Hündin werden keine Reste von Pankreas gefunden. Keine Peritonitis. Tod des anderen Tieres nicht aufgeklärt.

Versuch 2.

Tabelle 2.

Tag 1908	Stunde	Hündin ohne Pankreas: Harnmenge in ccm	Zucker %	Zucker g	Hund mit Pankreas: Harnmenge in ccm	Zucker %	Zucker g	Bemerkungen
5. 5.	7^h a. m.	3,5	0,15	0,00525	3,5	0,2	0,007	
	9^h a. m.	1	0	0	Spuren Urin mit etwas Erbrochenem verunreinigt			
	11^h a. m.	2	0	0	—	—	—	
	5^h p. m.	7	0	0	8	0	0	Um 9^h a. m. bekommt die Hündin ohne Pankreas 20 ccm Milch
6. 5.	7^h a. m.	Urine beider Tiere zus.: 20 ccm ohne Zuckerreakt.						
	11^h a. m.	3.5	Zweifelh. Redukt.		2,5	0,35	0,0088	Beide Tiere bekommen je 30 g Kalbfl.
	2^{h}30′ p. m.	7,5	0,25	0,0187	—	—	—	
	6^h p. m.	4,5	0,35	0.0158	3,5	0,3	0,0105	
	7^h p. m.	2,5	0,4	0,010	—	—	—	
7. 5.	7^h a. m.	Urine beider Tiere zus.: 14 ccm m. 0,25 % Zucker						Das prankreaslose Tier bekommt 4,0 Traubenzucker per os in 30 ccm aq. Beide Tiere bekommen 30 g Kalbfleisch
	10^{h}30′ a. m.	1	0,4	0,004	7	0,3	0,021	
	11^h a. m.	—	—	—	—	—	—	
	1^h p. m.	7	6,7	0,469	—	—	—	
	5^h p. m.	4	3,1	0,124	6	0,45	0,027	
	6^h p. m.	—	—	—	3	0,2	0,006	
	11^{h}30′ p. m.	5	0,2	0,01	—	—	—	
8. 5.	7^h a. m.	2	0,1	0,002	10	0	0	
	9^h a. m.	Trennung beider Tiere auf operativem Wege						
	1^h p. m.	2	0,2	0,004				
	6^h p. m.	2	0,55	0,011				
9. 5.	7^h a. m.	26 mit etwas erbrochnem Wasser untermischt	1,0	0,260				
			Tier im Sterben getötet					

Zwei verschieden geschlechtliche Tiere gleichen Wurfs im Alter von 10 Wochen, im Gewicht von 1510 und 1790 Gramm, werden am 30. April 1908 zusammengenäht. Am 4. Mai 1908 klafft nur noch eine kleine Hautstelle im vorderen Winkel der Wunde. Jod geht in nachweisbaren Spuren von einem Tier auf das andere über. Am 4. Mai 1908 wird dem Weibchen das Pankreas total exstirpiert. Beendigung der Operation 6^h p. m. (siehe Tabelle 2).

In Versuch 2 scheiden 2 Tiere — wenn man von der geringen auf die Operation in Narkose folgenden Glykosurie absieht — 40 Stunden nach der bei einem Tiere vorgenommenen Pankreasexstirpation im Hunger keinen Zucker aus. Dann setzt unter Fleischzufuhr bei beiden Tieren eine geringe Glykosurie ein, die sich bei beiden zwischen 0,1 und 0,4 % bewegt. Am 7. Mai bekam das pankreaslose Tier 4,0 Traubenzucker per os, um seine Toleranz gegen Traubenzucker zu prüfen. Wenn ich von der dadurch bedingten Steigerung der Zuckerausscheidung absehe und bei den entsprechenden Harnportionen um 1^h und um 5^h p. m. die überhaupt vorkommende Höchstkonzentration von 0,35 % zugrunde lege, so verhalten sich die absoluten Mengen des bis zur Trennung der Tiere entleerten Zuckers wie folgt: Das pankreaslose Tier schied in ca. 3½ Tagen 0,1217 Gramm, das Tier mit erhaltenem Pankreas 0,0967 Gramm Zucker aus[1]).

Von 4 Gramm Traubenzucker, die dem pankreaslosen Hunde zugeführt werden, kamen nur 0,55 Gramm zum Vorschein.

Am 8. Mai 1908 um 9^h a. m. wurden beide Tiere operativ getrennt. Während der Hund mit Pankreas die Operation überstand, traten bei der Hündin schon wenige Stunden später Zeichen der Peritonitis auf. Gleichwohl produzierte dieses Tier in den nächsten 22 Stunden im Hungerzustand noch 0,287 Gramm Zucker, mithin fast das doppelte der Menge, die es vor der Pankreasausrottung in 3½ Tagen[2]) zusammen entleert hatte.

Sektionsbefund:

Frische Peritonitis. Keine Reste des Pankreas zurückgeblieben.

Um nun zu kontrollieren, ob der Diabetes nach totaler Exstirpation des Pankreas bei jungen Tieren mit gleicher Vehemenz einsetzt wie bei älteren — beim Fehlen einschlägiger Untersuchungen

1) Die in der gemeinsamen Portion am 7. Mai 7^h a. m. enthaltene Zuckermenge ist auf beide Tiere verteilt.

2) Durch ein bedauerliches Versehen ist in meiner ersten Mitteilung statt 3½ Tage 4½ Tage angegeben.

war an die Möglichkeit zu denken, daß das Alter einen Unterschied bedingt — wurde einem Schwestertier von demselben Wurf und von gleichem Gewicht, wie die in Versuch 2 verwendeten Hunde, das Pankreas total exstirpiert.

Versuch 3.

Totalexstirpation des Pankreas bei junger Hündin von 820 g Gewicht am 29. April 1908. Ende der Operation um 6 h p. m.

Tabelle 3.

Tag 1908	Stunde	Harnmenge in ccm	Zucker %	Zucker g	N in g	D/N	Bemerkungen
29. 4.	10h30' p.m.	3,5	0,3	0,015	—	—	Tier ohne Nahrung und Wasseraufnahme
30. 4.	7h a. m.	6,5	2,2	0,1430	—	—	
	4h p. m.	8,5	5,5	0,4675	0,2158	2,16	
1. 5.	6h p. m.	6,0	1,8	0,108	—	—	Tier hat wenige ccm Milch getrunken, die z. T. wieder erbrochen sind
2. 5.	Tier befindet sich um 6h p. m. sehr elend und wird getötet.						

Sektionsbefund: Eitrige Peritonitis.

Aus dem Versuch ergibt sich, daß bei einem gleich jungen Tiere, wie sie in Versuch 1 und 2 verwendet worden sind, nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse die Zuckerkonzentration schon nach 22 Stunden 5,5 Proz. erreicht und dann unter fortgesetztem Hunger und beginnender Peritonitis abfällt. Insgesamt werden 0,7335 Gramm Zucker ausgeschieden. Das Verhältnis von Zucker zu Stickstoff beträgt schon nach 22 Stunden D : N = 2,16.

Bei kleinen Tieren entwickelt sich demnach offenbar der Diabetes nach Ausrottung des Pankreas ebenso schnell wie bei erwachsenen Tieren.

Versuch 4.

Tabelle 4.

Tag 1908	Stunde	Hündin ohne Pankreas: Harnmenge in ccm	Hündin ohne Pankreas: Zucker %	Hündin ohne Pankreas: Zucker g	Hündin mit Pankreas: Harnmenge in ccm	Hündin mit Pankreas: Zucker %	Hündin mit Pankreas: Zucker g	Bemerkungen
18. 5.	9h 30' p. m.	11	Zweifelhafte Reduktion		10	0	0	Beide Tiere blieben ohne Nahrung
19. 5.	7h a. m.	7	0,2	0,014	8	0,2	0,016	
	11h a. m.	3	0	0	1	0	0	
	5h 50' p. m.	6	0,4	0,024	6	0	0	
20. 5.	7h a. m.	1	0	0	2	0	0	
	11h a. m.	12	0	0	6	0	0	

Zwei 10 Wochen alte ca. 2000 Gramm wiegende Hündinnen werden am 9. Mai 1908 operativ vereinigt. Am 13. Mai 1908 muß eine sekundäre

Naht an einer Stelle des Wundgebietes vorgenommen werden. Am 18. Mai ist die Verbindung der Tiere fest. Jod geht nachweislich in geringen Spuren von dem einen auf das andere Tier über. Am 18. Mai 1908 Pankreasexstirpation bei einer der Hündinnen. Beendigung der Operation um 6 h 30 p. m.

In diesem Versuch tritt bei dem pankreaslosen Tiere nur vorübergehend Glykosurie auf, so daß es bis etwa 36 Stunden nach der Operation im ganzen 0,038 Gramm Zucker entleert.

Um 5 Uhr am 20. Mai wurde der anderen Hündin auch das Pankreas exstirpiert. Beide Tiere aber überlebten die Operation nicht mehr lange, sondern gingen bald unter peritonitischen Erscheinungen zugrunde.

Sektionsbefund: Bei dem zuerst seines Pankreas beraubten Tiere findet sich eine 3 cm lange Nekrose des Dünndarms mit einer frischen Perforationsperitonitis.

Es hatte sich demnach aus den Versuchen an jungen Tieren ergeben, daß der Pankreasdiabetes eines Hundes durch die Parabiose mit einem anderen zeitweilig aufgehoben, jedenfalls aber in seiner Intensität gemindert werden kann, ohne daß sich diese Erscheinungen auf andere bekannte Ursachen zurückführen lassen. Immerhin bieten natürlicherweise so zarte Tiere wegen ihrer geringen Widerstandskraft, der Schwierigkeit ihrer Ernährung, der geringen Urinproduktion, keine so günstigen Untersuchungsbedingungen dar, wie kräftige große Tiere. Es mußte daher das bei den jungen Hunden experimentell erhaltene Ergebnis an Wert gewinnen, wenn es auch gelang, ausgewachsene Hunde dem gleichen Versuchsgange zu unterwerfen.

Versuch 5.

Am 20. Mai 1908 wurden 2 ausgewachsene Hunde verschiedenen Alters, verschiedenen Geschlechts und verschiedener Rasse, im Gewicht von $5^1/_2$ resp. $6^1/_2$ kg miteinander vereinigt. Am 26. Mai bekamen beide Tiere gleichzeitig stark blut- und eiweißhaltigen Harn. Das männliche Tier überstand zur selben Zeit eine eigentümliche Nekrosenbildung in der Haut, wie ich sie bereits in der allgemeinen Technik meiner Versuche beschrieben habe. Am 28. Mai 1908 trat im vorderen Wundwinkel ein Stück Netz zutage. Die kleine Öffnung konnte aber durch sekundäre Naht leicht geschlossen werden. Die Urine waren am 31. Mai ganz frei von pathologischen Bestandteilen. Beide Tiere waren überaus munter. Das Weibchen zeigte im ganzen etwas geringere Freßlust wie das Männchen. Die gemeinsame Wunde war teils primär verheilt, teils mit frischen Granulationen bedeckt, so daß am 2. Juni 1908 bei dem weiblichen Tier die Pankreasexstirpation vollzogen werden konnte. Das Tier hatte vor der Exstirpation nicht gehungert.

Tabelle 5.

Tag 1890	Stunde	Hündin ohne Pankreas						Hund m. Pankr.			Bemerkungen
		Urinmenge in ccm	Zucker %	Zucker g	N g	D/N		Urinmenge in ccm	Zucker %	Zucker g	
3. 6.	7 h a. m.	Urine v. beid. Tieren zusammen: 81 ccm ohne Zucker									Beide Tiere ohne Nahrung
	1 h p. m.	145	4,8	6,96	—	—		43	0	0	
4. 6.	10 h a. m.	135	1,48	2,09	3,32	0,63		36	0	0	Tiere täglich je 50 g Fleisch gefressen
5. 6.	7 h a. m.	—	—	—	—	—		54	0	0	
	5 h p. m.	55	1,3	0,65	1,526	0,42		—	—	—	
6. 6.	7 h a. m.	46	0	0	—	—		27	0	0	
	10 h a. m.	33	1,44	0,48	0,669	0,71		—	—	—	
7. 6.	7 h a. m.	78	0,55	0,429	—	—		80	0	0	
	5 h p. m.	38	0,24	0,09	0,646	0,14		20	0	0	
8. 6.	7 h a. m.	20	0,3	0,06	—	—		33	0	0	
	7 h p. m.	69	0	0	—	—		30	0	0	
	Um 7 h 30′ werden die Tiere getötet.										

Die Urine beider Tiere waren während des Versuches eiweißfrei. Es muß hervorgehoben werden, daß das weibliche Tier sich nach der am 2. Juni erfolgten Pankreasexstirpation außerordentlich munter befand, wie das sonst bei total exstirpierten Tieren nur ausnahmsweise der Fall ist. Anfangs schien bei ihm ein normaler Pankreasdiabetes einzusetzen, indem ohne Nahrungszufuhr große Urinmengen mit 4,8 Proz. Zucker entleert wurden. Aber bereits am 4. Juni gingen Urinmengen und prozentualer Zuckergehalt beträchtlich herunter, sodaß D : N nur 0,63 betrug. Selbst unter Zufuhr von 50 g Fleisch werden in den nächsten Tagen so unbedentende Zuckerquantitäten entleert, daß D : N in einzelnen Portionen nur 0,1 bis 0,7 beträgt. Einzelne Urinportionen waren sogar ganz zuckerfrei. Das pankreaslose Tier bot also das Bild eines leichten Diabetes, wie wir ihn bei partieller Exstirpation des Pankreas zu beobachten gewohnt sind. Die großen anfangs ausgeschiedenen Zuckermengen im Harne erklären sich wohl so, daß die antidiabetische Wirkung des anderen Tieres unzureichend war gegenüber den ungeheueren Zuckermengen, die bei dem Glykogenreichtum des bis kurz vor der Operation gefütterten Tieres in Zirkulation gesetzt wurden. Doch mehr als das Merkmal der Glykosurie kommt für die Beurteilung des geringen Grades der Störung in Betracht das 7 Tage lang dauernde absolut normale Verhalten des Tieres, die außerordentliche Heilungstendenz seiner Laparotomiewunde und das frische Aussehen der von ihm ausgehenden Granulationen im gemeinsamen Wundgebiet. Leider rissen am 6. im vorderen Winkel der Wunde

die Granulationen auf ein kleines Stück auseinander, so daß eine Darmschlinge des gesunden Tieres prolabierte. Außerdem zeigten die beiden Abendurine vom 8. Juni so deutliche Eiweißreaktionen, daß nunmehr die Beobachtung des Ablaufs der Glykosurie zwecklos wurde. Die Tiere verweigerten beide die Nahrung, machten aber an diesem Tage noch kaum einen kranken Eindruck. Gegen Abend aber stellten sich bei beiden Tieren Zeichen der Peritonitis ein, sodaß ich vorzog, sie durch Entbluten zu töten. — Das Blut des pankreaslosen Tieres enthielt 0,32 Proz. Zucker (Schenck).

Sektionsbefund: Frische Peritonitis der beiden Tiere. Beim pankreaslosen Tier sind keine makroskopisch wahrnehmbaren Reste der Bauchspeicheldrüse zurückgeblieben. Die Eingeweide beider Tiere zeigen die Kriterien einer Verfettung und zwar beim pankreaslosen Tier stärker wie beim nicht entpankreasten. Auch die Nieren des pankreaslosen Hundes enthalten etwas Fett. Sie bieten aber keinesfalls das Bild einer Nephritis, sodaß der Einwand zurückgewiesen werden muß, es könne das Versiegen der Glykosurie mit Nierenveränderungen im Zusammenhange stehen. Dagegen spricht außerdem die Eiweißfreiheit des Harns während des Versuchs, sowie der Beweis der funktionellen Vollwertigkeit der Nieren durch den noch zu besprechenden Milchzuckerversuch.

In vier Versuchen habe ich demnach übereinstimmend gefunden: Wird einem von zwei in Parabiose lebenden Hunden das Pankreas total exstirpiert, so kommt es bei dem anderen nicht nur zum zeitweiligen Aussetzen resp. Absinken der Glykosurie, sondern das Verhalten der Tiere, das sich kaum von dem gesunder Hunde unterscheidet, die glatte Wundheilung, das Fehlen der Kachexie, lassen auch darauf schließen, daß die diabetische Stoffwechselstörung an ihrer Wurzel angegriffen ist. Im allgemeinen verhält sich das total exstirpierte Tier in der Parabiose wie ein partiell exstirpiertes.

Die Hyperglykämie zu irgend einem Zeitmoment, wie ich sie in Versuch 5 fand, beweist nichts gegen die Auffassung, daß der Diabetes des Tieres abgeschwächt ist.

Daher darf ich wohl die Annahme machen, daß die Abschwächung des Diabetes auf den Einfluß der Parabiose mit dem gesunden Tier zurückzuführen ist. Wenn ich an dieser Stelle auf den Versuch 2, in dem nach Trennung der Tiere das pankreaslose in 24 Stunden mehr Zucker ausschied, als in den

vorangehenden $3^1/_2$ Tagen zusammen, keinen ganz entscheidenden Wert lege, so geschieht das deshalb, weil ich dasselbe Experiment bei kräftigen und großen Hunden wiederholen und bestätigt sehen möchte.

Gegenüber der experimentell festgestellten Tatsache gilt es nun vor allen Dingen eine Möglichkeit auszuschließen, die die Ursache der Verminderung der Glykosurie bei dem pankreaslosen Hund sein könnte. Es wäre denkbar, daß die Zuckeranhäufung im Organismus des entpankreasten Tieres nicht im geringsten abgeschwächt wird, daß es vielmehr seinen Zuckerüberschuß auf dem Blutwege an das normale Tier zur Verbrennung abgibt.

Die geringe Glykosurie, wie sie manchmal in meinen Versuchen an kleinen Hunden auch bei dem nicht entpankreasten Tier beobachtet wurde, könnte auf diese Weise ihre Erklärung finden. Natürlich erfordert ein derartiger Mechanismus bei der großen Menge des im Körper des pankreaslosen Hundes entstehenden Zuckers weite Kommunikationen zwischen beiden Tieren. Wir sahen, daß Jod in allen Fällen von Tier zu Tier übergeht, fast immer aber ein weit größerer Bruchteil von dem Tiere ausgeschieden wird, dem es einverleibt worden ist. Die Übergangsverhältnisse könnten aber beim Traubenzucker sehr wohl anders liegen. Experimentell den Übergang von Traubenzucker von einem Tier zum anderen zu verfolgen, ist deshalb sehr schwierig, weil diese Substanz nach der Einverleibung vielleicht in verschiedenem Umfang von den beiden Tieren verbrannt wird und daher die im Urin erscheinenden Mengen keinen Maßstab für die Quantität des übergegangenen Zuckers abgeben.

Es galt daher, eine Zuckerart zu wählen, die erfahrungsgemäß wenigstens nahezu quantitativ ausgeschieden wird und außerdem die Substanz so zu applizieren, daß eine langsame Resorption gewährleistet war. Auf diese Weise kommt man wohl experimentell den Bedingungen am nächsten, wie sie für den Traubenzucker im diabetischen Organismus liegen.

Ich wählte daher den Milchzucker, der, subkutan eingespritzt, fast quantitativ im Harn wieder erscheint. Den ersten Versuch machte ich an 2 Parabiose-Hunden, die je 1 kg schwer waren. Leider konnten nachher diese Tiere nicht mehr zu Pankreasexstirpation verwendet werden. Der Versuch ergab die überraschende Tatsache, daß von 2 g Milchzucker, die in 10 prozentiger

Lösung einem der Tiere injiziert wurden, von diesem 0,96 g und von dem anderen 0,88 g ausgeschieden wurden [1]).

Der Ausfall dieser Versuche, nach denen also von einem langsam resorbierbaren Zucker fast 50 Proz. von einem Tier auf das andere übergingen, bekräftigte mich anfangs in der Auffassung, daß das Absinken der Glykosurie bei dem pankreaslosen Tier wohl durch das Überfließen von Zucker auf das gesunde Tier zu erklären sei.

Doch kam ich bei denselben erwachsenen Hunden, die in Versuch 5 verwendet worden waren, zu ganz anderen Resultaten. Ich injizierte dem weiblichen Tier vor der Pankreasexstirpation 5 g Milchzucker, von denen in diesem Falle bloß das injizierte Tier 4,75 g ausschied, während bei dem anderen kein Michzucker in dem Urin nachweisbar war. Geringe Mengen Jod waren dagegen von einem zum anderen Tier übergegangen.

Wodurch so gewaltige Differenzen im Umfang der Kommunikationen zu erklären sind, ob vielleicht bei älteren Tieren die Organisation des Verbindungsgewebes eine unvollkommenere ist wie bei jüngeren, soll dahin gestellt bleiben. In allen Fällen mußte bezweifelt werden, daß bei den älteren Tieren größere Zuckermengen von dem pankreaslosen Hunde übergehen konnten. Um dem Einwand zu begegnen, es hätten sich vielleicht nach der Pankreasentfernung bessere Kommunikationen ausgebildet, habe ich den Versuch am 6. Tage nach der Exstirpation der Drüse des weiblichen Tieres wiederholt und fand gleich in der ersten Harnportion desselben 3,75 g von 5 g eingespritzten Milchzuckers wieder, während der Urin des männlichen Hundes noch 12 Stunden später nicht eine Spur von Milchzuckerreaktion zeigte.

Mag demnach bei so ausreichenden Gefäßverbindungen, wie sie in einzelnen Versuchen bei den jungen Tieren möglich sind, ein Überwandern von Traubenzucker auf das gesunde Tier in Betracht kommen, so beweist doch der Versuch 5, daß dieses Moment nicht **allein** die Ursache der Verminderung der Glykosurie bei dem pankreaslosen Hunde sein kann.

Erfolgt also mit Sicherheit eine Beeinflussung des Pankreasdiabetes eines Hundes durch das mit ihm in Parabiose lebende

1) Die Identifizierung des Milchzuckers geschah durch sein Verhalten gegenüber ganz reiner Hefe, deren Verunreinigung mit wirksamen Bakterien durch Aufschwemmung in Fluorammoniumlösung unschädlich gemacht war. Bei der nachweislichen Abwesenheit von Traubenzucker geschah dann die quantitative Bestimmung des Milchzuckers auf polarimetrischem Wege.

Tier, so entsteht die Frage, welche Möglichkeiten man für das Zustandekommen dieser Erscheinungen erwägen kann und wie die experimentelle Tatsache zu den bisher aufgestellten Hypothesen über den Pankreasdiabetes stimmt.

Pflüger[1]) hat, wie oben angedeutet, mit Eifer die Auffassung verfochten, bei dem Zustandekommen des Pankreasdiabetes spielten die entscheidende Rolle nicht das Drüsenepithel des Pankreas als solches, sondern die am Duodenum bei der Operation gesetzten Nervenläsionen. Das war wenigstens die Pflügersche Lehre in ihrer ursprünglichen Fassung, und sie stützte sich auf Froschexperimente, in denen auch die Exstirpation des Duodenums allein einen gleich schweren Diabetes herbeizuführen schien, wie die Ausrottung der Bauchspeicheldrüse. Indem nun Minkowski[2]) durch einwandfreie Versuche dartun konnte, daß beim Hunde die Totalexstirpation des Duodenums keinen Diabetes hervorruft, fällt wenigstens für den Hund die Annahme eines zentralen nervösen Organs im Sinne Pflügers. Wenn sich dieser Autor dann angesichts der unverkennbaren Rolle, die die Degeneration des bei partieller Pankreasexstirpation zurückgebliebenen Restes der Drüse für das Auftreten des Diabetes spielt, die Möglichkeit zugibt, daß die Pankreaszelle unter Nerveneinfluß ein antidiabetisches Ferment hergibt, so ist er damit nicht mehr weit von der Auffassung der inneren Sekretion entfernt. Die grundsätzliche Abweichung von der Hypothese der inneren Sekretion liegt dann nur noch in seinem Satz von der spezifischen aktivierenden Tätigkeit eines duodenalen nervösen Organs.

Bei meinen Versuchen stehen sicherlich nur Blutgefäße und Lymphbahnen der Tiere im Austausch. Eine Überleitung nervöser Impulse ist dagegen undenkbar. Wenn demnach die diabetische Stoffwechselstörung des pankreaslosen Tieres durch die Parabiose mit dem gesunden Tiere beeinflußbar ist, so kann das antidiabetische Prinzip nur auf dem Blut- oder Lymphwege in den kranken Organismus hineingelangt sein. Aber auch der modifizierten jüngeren Auffassung Pflügers, das Pankreasepithel sei der Lieferant eines aktiven Ferments unter der Herrschaft eines im Duodenum liegenden Zentralorgans, widersprechen meine Versuche, denn sie beweisen einen reparatorischen Einfluß auf den Diabetes des pankreaslosen Hundes, bei

1) Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 118, 1907.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 58, 1908.

dem doch infolge der Pankreasexstirpation auch das hypothetische am Duodenum gelegene nervöse Organ nicht mehr zur Geltung kommen kann.

Ob nun in letzter Linie das wirksame Agens einen Reiz auf die nervösen Zentren entfaltet, welche dem Zuckerverbrauch vorstehen, oder es einfach in den Geweben selbst zuckerzerstörend wirkt — in allen Fällen ist das wirksame glykolytische Prinzip des Pankreas in dem Blut oder der Lymphe enthalten und wird auf diesem Wege an die Stätte seiner Wirksamkeit transportiert. Diese Erklärung der Versuche halte ich für die plausibelste. — Gegen die eingangs auch kurz skizzierte Lehre von der entgiftenden Kraft des Pankreas sind zu viele Einwände gemacht worden, als daß man sich veranlaßt sähe, sie wieder konkurrieren zu lassen. von Mering und Minkowski[1]) haben freilich mit Recht dem Resultat, daß das Blut eines pankreasdiabetischen Hundes, in den Organismus eines gesunden Hundes übergeleitet, dort keine diabetogene Wirkung entfaltet, keinen entscheidenden Wert beigemessen. Zu gleichen negativen Resultaten kam Hédon[2]). Auch Pflüger hat sich gegen diese Hypothese ausgesprochen. Ich sehe mich aber veranlaßt, noch einmal in diesem Zusammenhang die Theorie auf Grund meiner Versuchsergebnisse zu betrachten.

Wir haben als Grund des Auftretens einer Glykosurie auch bei den nicht entpankreasten Tieren (vergl. die Versuche an jungen Tieren) den ungewöhnlichen Umfang des Austausches vermutet, der gerade bei diesen Versuchen vorgelegen haben kann. Doch läßt sich für diese Erscheinung auch eine zweite Möglichkeit diskutieren. Bewirkte nämlich die Pankreasexstirpation nicht den Ausfall eines wirksamen Ferments, sondern die Retention giftiger Stoffe, die normaler Weise durch das Pankreas zerstört werden, so würde man sich die Vorgänge auch folgendermaßen erklären können: Durch die entgiftende Wirkung des Pankreas des normalen Tieres werden die retinierten Stoffe des pankreaslosen Tieres mit unschädlich gemacht. Reicht aber diese entgiftende Wirkung nicht aus, so kommt die giftige Noxe in beiden Organismen zur Wirkung, und beide Tiere werden diabetisch. Ich habe diese Überlegung hier wiedergegeben, ohne sie für wahrscheinlich zu halten.

Wenn ich also bewiesen zu haben glaube, daß der Diabetes eines pankreaslosen Hundes durch die Parabiose mit

1) v. Mering und Minkowski, Diabetes mellitus, Leipzig 1889.

2) l. c.

einem gesunden Tier eingeschränkt werden, zeitweilig sogar verhindert werden kann und ferner, daß dieser Einfluß nicht auf nervösem Wege sondern nur auf dem Wege des Blut- oder Lymphaustausches vor sich gehen kann — so hat meine Versuchsanordnung wohl die Frage nach der Bedeutung der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse für die Pathogenese des Pankreasdiabetes einen Schritt weiter gebracht, indem sie dieser ohnehin schon am besten begründeten Theorie eine weitere Stütze hinzufügte. Der Beweis, daß nach Trennung der Tiere beim pankreaslosen der Diabetes in ganzer Heftigkeit ausbricht oder nach Exstirpation des Pankreas auch beim gesunden Hund schließlich beide Tiere diabetisch werden, wird vor allen Dingen an ausgewachsenen kräftigen Tieren zu erbringen sein. Dazu werden vergleichende Untersuchungen des Blutzuckergehaltes bei beiden Tieren, die anatomische Untersuchung der Organe, der Vergleich der Größe der Glykogendepots, der Grad der Verfettung der Organe etc. viele Fragen lösen helfen.

Die Publikation der vorstehenden Versuchsergebnisse hat sich deshalb verzögert, weil ich sie mit dem Beweise zu schließen wünschte, daß auch bei älteren Tieren nach ihrer Trennung bei dem pankreaslosen Hunde der Diabetes in ganzer Schwere zum Ausbruch kommt. Leider aber habe ich in letzter Zeit durch einige unglückliche Zufälle mehrere Tiere vor Beendigung des Versuches verloren. Nur die Kritik, die Pflüger[1]) letzthin an meiner ersten Publikation geübt hat, veranlaßt mich, die Arbeit schon jetzt ohne die wünschenswerte Ergänzung in gleichem Umfange und in gleicher Fassung zu veröffentlichen, wie sie in den letzten Tagen des Monats Juni dieses Jahres der Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald als Habilitationsschrift vorgelegen hat. Ich betone das, weil ein dort niedergeschriebener Passus (vgl. p. 150) beweist, daß ich die von Pflüger als „sehr bedeutungsvoll" hingestellte Tatsache, nämlich das Auftreten einer Glykosurie auch bei dem pankreashaltigen Tiere, keineswegs übersehen habe.

Auf Grund der 4 bis jetzt vorliegenden Versuche gehe ich kurz auf die Einwände Pflügers ein.

Aus 2 Versuchen, die ich in meiner vorläufigen Mitteilung[2]) beschrieb, schloß ich, „daß der Diabetes eines pankreaslosen Hundes durch

1) Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 124, Heft 11 u. 12, pg. 633. September 1908.
2) l. c.

die Parabiose mit einem gesunden anderen verhindert oder doch in seiner Intensität auf einen geringen Grad herabgemindert werden kann".

Die Verhinderung des Diabetes glaubte ich aus dem Versuch schließen zu können, in dem das pankreaslose Tier 36 Stunden nach der Pankreasexstirpation zuckerfrei blieb. Den Umstand nun, daß sich bei dem pankreashaltigen Tier am 28. 4. 08 Spuren von Zucker zeigten, die durch die empfindliche Worm-Müllersche Probe nachweisbar waren, sieht Pflüger als Beweis dafür an, daß das pankreaslose Tier den Diabetes auf das normale Tier übertragen hat, also selbst diabetisch gewesen sein muß. Will man überhaupt dem Auftreten von nach Worm-Müller noch gerade nachweisbarer Zuckerspuren beim pankreashaltigen Tiere eine Bedeutung beimessen, so bleibt doch für mich die Frage offen, warum beim Vorliegen des Diabetes beim pankreaslosen Hunde die Glykosurie bei diesem Tier ausgeblieben ist. Pflüger sieht den Grund des Ausbleibens der Glykosurie in der Glykogenarmut dieses Hundes, eine Vermutung, gegen die der gute Ernährungszustand der Tiere entschieden spricht. Einmal muß betont werden, daß auch glykogenarm gewordene pankreaslose Hunde noch Zucker produzieren können. Warum sollte ferner allein das pankreaslose Tier Glykogenarmut aufweisen, während beim pankreashaltigen, das vom gleichen Wurfe und unter gleichen Ernährungsbedingungen gehalten war, genug Glykogen da war, um eine Glykosurie zu erzeugen? Auch darf doch die Beobachtung nicht übergangen werden, daß die pankreaslose Hündin im Versuche II, trotz Peritonitis in 22 Stunden nach vollzogener Trennung der Tiere fast das Doppelte der Menge Zucker entleert, wie in den vorangegangenen $3^1/_2$ Tagen zusammen.

Auch meiner Behauptung, der Diabetes könne durch Parabiose in seiner Intensität auf einen geringen Grad herabgemindert werden, widerspricht Pflüger. Er bringt die vorhandene Verminderung der Zuckerausscheidung mit den tiefgreifenden chirurgischen Operationen bei der parabiotischen Vereinigung der Hunde in Zusammenhang und gibt ferner zu bedenken, daß auch ohne Parabiose der Diabetes nach Pankreasexstirpation sogar ganz ausbleiben kann.

Die Munterkeit und Freßlust der Tiere rechtfertigen aber in meinen Versuchen nicht die Annahme, daß schwerere Schädigungen bei den Tieren gesetzt waren. Vor allem aber zeigt Versuch V in der Tat, daß der pankreaslose Hund 10 Tage nach der Vereinigungsoperation im Urin zunächst eine Zuckerkonzentration von 4,8 Proz. aufwies und damit seine Fähigkeit, Zucker zu produzieren, dokumentiert hat.

Was das zuweilen beobachtete Ausbleiben eines Diabetes nach Pankreasexstirpation auch ohne Parabiose angeht, so ist dieses Vorkommnis immerhin eine solche Ausnahme, daß ich diese Zufälligkeit in meinen beiden ersten Versuchen nicht annehmen kann. Umsomehr glaube ich diese Möglichkeit ablehnen zu können, als ich jetzt über 4 Versuche verfüge.

Gleich Pflüger wurde auch ich anfänglich (allerdings nicht auf Grund von Versuch I sondern von Versuch II, in dem 40 Stunden nach der Exstirpation bei beiden Tieren gleichmäßig Glykosurie einsetzt) zu der Vermutung geführt, es könne die Glykosurie bei dem pankreashaltigen Tier durch den Übertritt einer „giftigen Noxe" (p. 150) vom pankreaslosen erklärt werden. Auf Grund verschiedener Überlegungen kam ich aber soweit, diesen Mechanismus für „unwahrscheinlich" zu halten.

Versuche an parabiotischen Tieren lehrten mich nämlich, daß der Milchzucker in großem Umfange von einem Tier auf das andere Tier übergehen kann und tun damit die Möglichkeit dar, daß auch der Traubenzucker die gleichen Wege nehmen kann. Wenn man nun bedenkt, wie fein ein Tier die Überschwemmung seiner Blutbahn mit Traubenzucker durch eine Glykosurie beantwortet, so liegt in der Auffassung nichts Erkünsteltes, in den Versuchen II und IV an den Übertritt von Traubenzucker zu denken. Dafür spricht auch die Tatsache, daß in diesen Fällen die Glykosurie bei beiden Tieren gleichzeitig einsetzte. In Versuch V fehlt nun die Glykosurie beim pankreashaltigen Tier vollständig! Für diesen Fall stieße die Pflügersche Erklärung auf Schwierigkeiten. Entweder müßte ein Fehlen des Übergangs der Toxine vom pankreaslosen in das pankreashaltige Tier, oder ihre Entgiftung im pankreashaltigen Organismus angenommen werden.

Während somit das Auftreten von Glykosurie auch beim pankreashaltigen Tier ein inkonstanter Befund ist und durch physiologische Überlegungen erklärlich bleibt, bildet die Verhinderung oder Herabsetzung der Intensität des Diabetes beim pankreaslosen Tier in allen 4 Fällen eine so augenfällige und konstante Erscheinung, daß ihre Erklärung mir zunächst im Vordergrunde des Interesses zu stehen scheint.

Sollte sich bei weiteren Versuchen ergeben, daß meine Erklärungen für die gelegentlich auftretende Glykosurie des pankreashaltigen Hundes nicht ausreichen, so werde ich bemüht sein, vorurteilslos dem Grund dieser Erscheinung nachzugehen.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Über die Reizbarkeit der hemmenden Innervation des Froschherzens im Verlauf der Muskarinvergiftung.

Mit 7 Kurven im Text.

Von

D. Jonescu, Bukarest.

Die Erklärung des Wesens der Muskarinwirkung am Froschherzen durch die Annahme einer Dauerreizung der herzhemmenden Vagusfasern reicht nach den bes. von Straub in den letzten Jahren beigebrachten Beobachtungstatsachen nicht mehr aus und die schon vor langer Zeit von Gaskel (1)[1] geäußerte Vermutung der myogenen Natur der Muskarinwirkung muß heutzutage als zutreffender gelten.

So ist z. B. nach Straub die Muskarinwirkung ganz wie am Froschherzen auch am nicht hemmend innervierten Herzen der Schnecken [2]) vorhanden (2), dann sind die durch submaximale Muskarinvergiftung abgeschwächten Pulse der wohlcharakterisierten Form nach etwas anderes als leicht erkennbare Vaguspulse (3) und endlich wurde durch das Studium der chemischen Kinetik der Muskarinwirkung am vaguslosen Schneckenherzen ein Mechanismus der Wirkung aufgedeckt, der, für diese Herzen nur eine myogene Deutung der Beobachtungstatsachen zulassend, ohne Zwang auf das hemmend innervierte Herz höherer Tiere übertragen werden kann.

Die Frage nach einer eventuellen Beteiligung des Vagus an der Muskarinwirkung am hemmend innervierten Herzen kann auch von einer Überlegung aus geprüft werden, deren experimentelle Durchführung ich auf Anraten von Professor Straub unternommen habe.

Wenn nämlich es richtig wäre, daß das Muskarin durch Vagusreizung wirkt, so ist anzunehmen, daß eine am Herzen nur sub-

---

1) Literatur am Schlusse.

2) Die nach älteren Autoren oft noch zitierte Behauptung des Gegenteils ist nicht richtig.

maximal sich äußernde Muskarinwirkung durch und während einer elektrischen Reizung des Vagusstammes verstärkt ev. sogar maximal wird.[1])

In der Ausführung der Idee habe ich im ganzen Verlauf einer submaximalen Muskarinvergiftung (Vergiftung und Erholung) die Änderung der vorher für den Normalzustand gemessenen Schwellenwerte der Vagusreizung verfolgt.

Die Versuche wurden an Rana esculenta und temporaria, hauptsächlich letzterer, in den Sommermonaten angestellt. In dieser Jahreszeit ist der Vagus an sich wenig reizbar, sodaß ich anfangs manchen Mißerfolg hatte, doch konnte ich schließlich Abhilfe mit einiger Sicherheit schaffen, indem ich die Versuchstiere ca. 1 Woche lang vor Verwendung im Eiskasten hielt.

Ich habe den Vagus reflektorisch durch Faradisation von Darmschlingen sowie direkt durch Reizung im Verlauf des Nerven und im Sinus des Herzens gereizt und dementsprechend 3 Serien von Versuchen ausgeführt. Die Herztätigkeit wurde unter Suspension vom Ventrikel aus während des ganzen Versuches bei möglichst geringer Belastung des Schreibhebels registriert. Bei den Versuchen mit direkter Reizung des Vagusstammes sowie bei Sinusreizung waren die Versuchstiere enthirnt.

Das salzsaure, synthetische Muskarin wurde in den Oberschenkel injiziert. Im allgemeinen wurde mit 0,1 mg in 1 ccm Flüssigkeit eine lang dauernde stark negativ ino- und chronotrope Wirkung erzielt, 0,05—0,025 mg verursachen nur einen geringen, oft nur am Vorhofsteil des Kardiogramms bemerkbaren Effekt, während 0,01 mg als nicht mehr deutlich wirksame Menge gelten muß.

A. Versuche mit reflektorischer Vagusreizung.

Bei diesen Versuchen wurden die Frösche, natürlich ohne vorherige Trennung des Gehirns vom Rückenmarke auf dem Brette befestigt. Die reflektorische Reizung des Vagus geschah durch kurze Tetanisierung einer Dünndarmschlinge (Akkumulatorzelle von 2 Volt in primären Kreis). Es wurde zunächst der Schwellenreiz festgestellt, welcher nötig war, um eine vorübergehende starke Hemmungswirkung — Herzstillstand —

---

1) Eine Andeutung über eine derartige Summierung findet man bei Cushny „ich gewann den Eindruck, ohne daß ich besondere Versuche darüber angestellt habe, als ob es leichter gelingt, das Herz durch Vagusreizung zum Stillstand zu bringen nach Muskarinvergiftung als im normalen Zustand“.

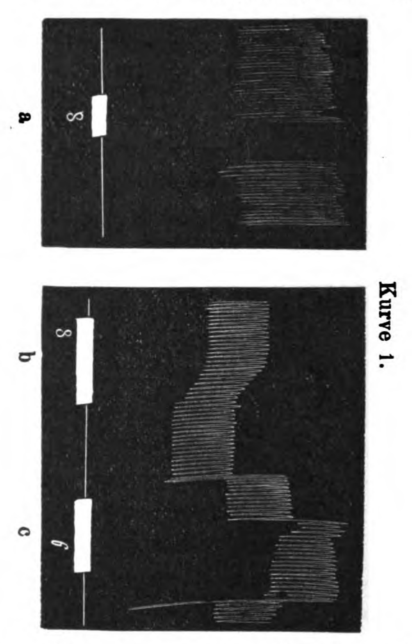
zu bekommen. Die Reizbarkeit des Vagus wurde im Laufe der Vergiftung systematisch weiter verfolgt durch Ermittelung der Stromstärke, welche jedesmal nötig war um eine hemmende Wirkung zu erzielen.

Ich gebe als Beispiel von vielen folgenden Versuch an:

Versuch Nr. 8. 19. 6. 08. Rana esculenta, mittelgroßes Exemplar.

a) Vor der Vergiftung, Zahl der Herzschläge 90 pro Minute. Schwellenreiz der reflektorischen Vagusreizung 1) bei 80 mm Rollenabstand.

b) 10′ nach der Vergiftung mit 0,1 mg Muskarin. Die Reizung der Dünndarmschlinge mit 80 mm R. A. bleibt unwirksam. Die Zahl der Herzschläge vor und während der Reizung 72 (also schwache Muskarinwirkung).



Kurve 1.

c) 15′ nach der Vergiftung. Die Reizung mit 60 mm R. A. äußert nur eine schwache Wirkung, bei X-Deformation durch Bewegung des Frosches. Herzschlagzahl vor der Reizung 72, während der Reizung 60.

d) 40′ nach der Vergiftung. Reizung mit 40 mm R. A. äußert eine

1) Die zu reizende Darmschlinge war in einer Ludwigschen versenkten Kaninchenvaguselektrode gefaßt und blieb in natürlicher Lage.

schwach negativ-inotrope Wirkung, welche noch während der Reizung verschwindet.

(Dieser Teil der Kurve ist bei rascherer Rotation der Trommel aufgenommen worden.)

Wie ersichtlich findet nicht nur keine Addition des Muskarineffektes mit dem Effekt des künstlichen Reizes statt, sondern die Reizbarkeit des Vagus sinkt im Laufe der Vergiftung so stark ab, daß man erst durch bedeutende Verstärkung des Stromes eine nur schwache Hemmung bekommen kann.

B. Versuche mit direkter Sinusreizung.

Ebenso verhält es sich mit der Reizbarkeit des Vagus bei direkter Reizung des Sinus. Die Reizung geschah mittels feiner Kupferdrahtelektroden. Ich teile einen Versuch mit, in dem auch das Stadium der Erholung aus der Vergiftung mit beobachtet wurde.

Versuch Nr. 10. 22. 6. 08. Rana temporaria, großes Exemplar. Kurve 2.

a) Normalzust. Frequenz = 60 p. Min. Reizschwelle = 75 mm R. A.

b) 30 Min. nach Vergiftung mit 0,1 mg Muskarin. Reizung mit 75 dann 70 mm R. A. unwirksam, dabei starke Muskarinwirkung mit 42 Pulsen pro Min. 3 Min. später Reizung mit 60 mm R. A. wirksam (Herzstillstand).

c) 45 Min. nach Verg. Frequenz = 42. Reizung mit 50 mm R. A. geringe Wirksamkeit, Frequenz sinkt vorübergehend auf 36. 3 Min. später mit 40 mm R. A. Herzstillstand.

d) 20 Stunden nach der Vergiftung deutliche Erholung, denn Frequenz = 60 pro Min. Reizung mit 70 mm R. A. wirksam, kurzer Stillstand.

NB. die Elektroden blieben dauernd an derselben Stelle des Sinus.

C. Versuche mit Reizung des Vagusstammes.

Nach Spaltung des Sternums wurde der rechte Vagus unter Vermeidung jeglicher Blutung freipräpariert und auf Elektroden gelegt, auf denen er während der ganzen Versuchsdauer liegen blieb.

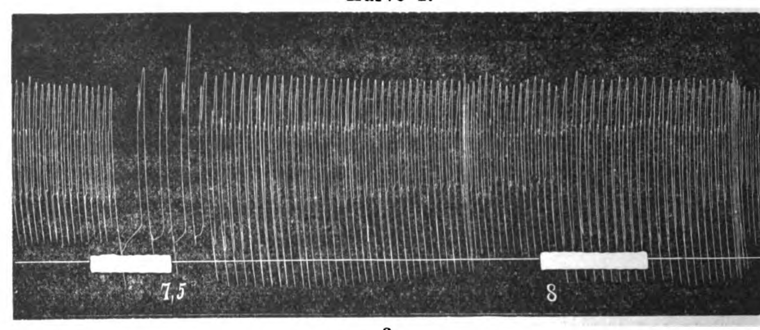
Versuch Nr. 13. 25. 6. 08. Mittelgroße Temporaria. Kurve 3.

a) Zwei Reizungen im Normalzustand, die Schwelle liegt zwischen 120 und 115 mm R. A. Normalfrequenz 60 pro Min. 3 Min. nach Vergiftung mit 0,05 mg Muskarin. Reizung mit R. A. 120 mm bewirkt Stillstand. Reizbarkeit hat also zugenommen. Sichtbare Muskarinwirkung noch nicht vorhanden.

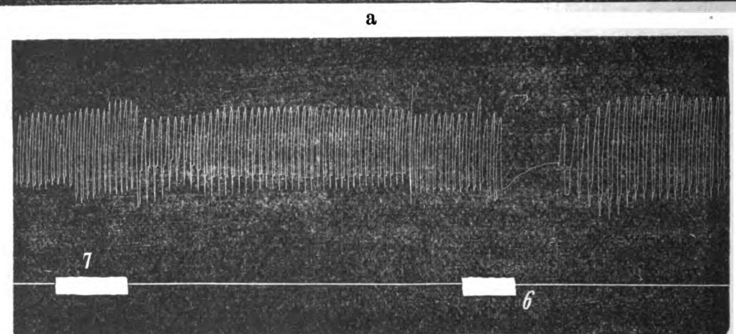
b) 35 Min. später. Reizung mit 100 und 80 mm R. A. haben nur schwache negativ-chronotrope Wirkung (Frequenz sinkt von 48 auf 42 während der Reizung) erst Reizung mit 60 mm R. A. macht Stillstand. Muskarinwirkung gering.

c) 5 Stunden nach der Applikation. Frequenz 60 pro Min. bei Reizung mit 90 mm und etwas später mit 100 mm R. A. Stillstand.

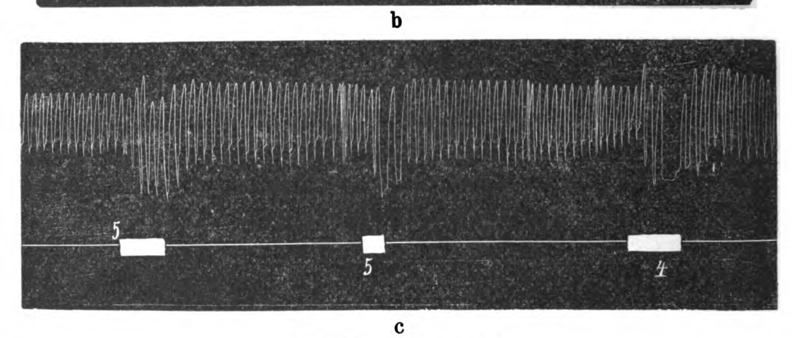
Kurve 2.



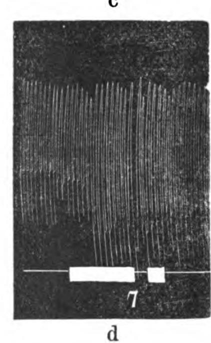
a



b



c



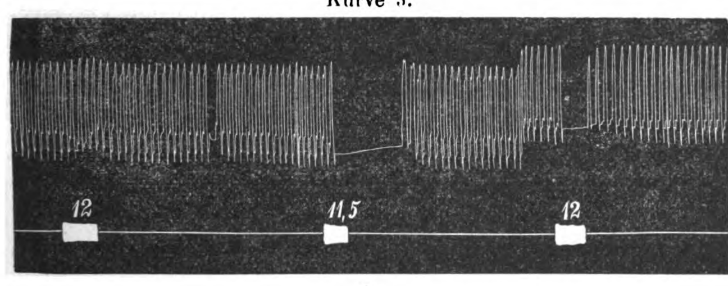
d

Versuch Nr. 15. 27. 7. 08 mittlere Temporaria. Kurve 4.

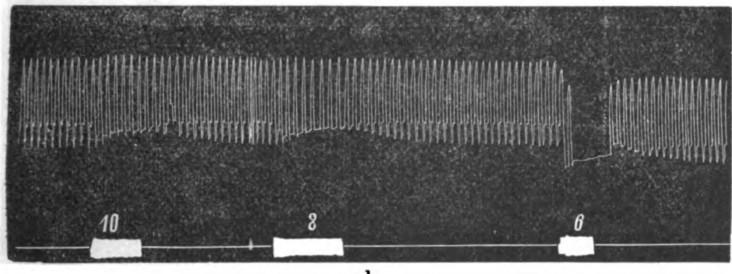
a) Normalzustand Frequenz 50 pro Min. Schwelle zwischen 90 und 85 mm R. A.

b) 1 Stunde nach Vergiftung mit 0,025 Muskarin. Reizungen mit 40 und 20 mm R. A. unwirksam und selbst bei 0 mm nur kurz dauernder Stillstand. (In b′ bei raschem Trommelumlauf deutlicher zu sehen.)

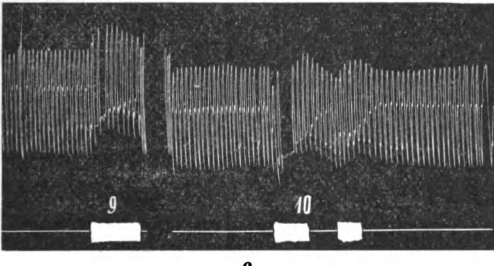
Kurve 3.



a



b



c

Versuch Nr. 9. 20. 6. 08. Kurve 5.

a) 60 mm R. A. unwirksam. Normalfrequenz 48.

b) 5 Min. nach Verg. mit 0,1 mg Muskarin, Reizung mit 60 mm R. A. wirksam, schwache Muskarinwirkung.

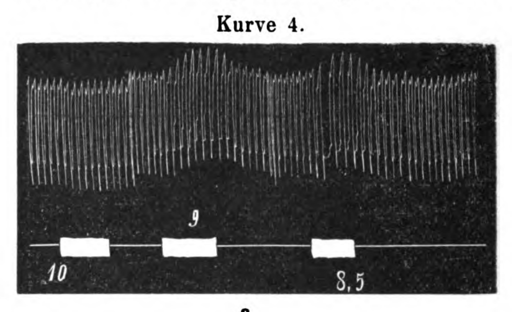
c) 40 Min. später: Reizung mit 50 und 40 mm R. A. wirkungslos, die Ordinatenverschiebung kommt von Bewegungen des Tieres.

d) 31 Stunden nach der Vergiftung Reizung mit 40 mm macht lange dauernden Stillstand, auch 60 mm sind wirksam.

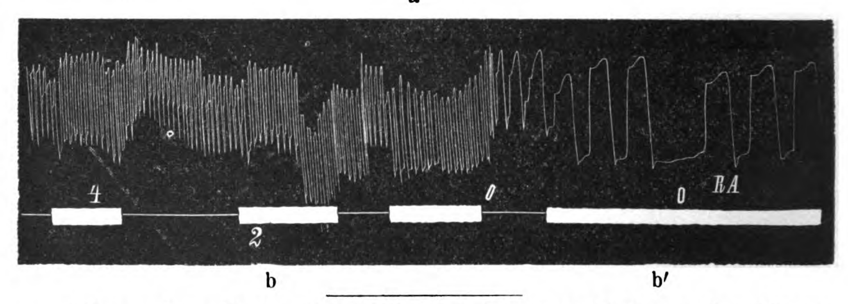
Die Versuche der 3 Reihen stimmen im allgemeinen gut untereinander überein und geben das Resultat, daß mit zunehmender Muskarinwirkung die Reizbarkeit des Vagus abnimmt, um mit dem Abklingen der Giftwirkung wiederzukehren und unter Umständen die Werte des Normalzustandes zu erreichen.

Die eingangs gestellte Frage ist also dahin zu beantworten, daß eine submaximale Muskarinwirkung im allgemeinen durch Vagusreizung nicht verstärkt werden kann. Da im Gegenteil im Laufe der Vergiftung der Vagus sogar unerregbar wird, ist es äußerst unwahrscheinlich — von allen anderen Gegenargumenten abgesehen — daß die Muskarinwirkung durch Vagusreizung zustande kommt.

Kurve 4.



a



b b′

Die systematische Durchführung der Vergleichung der Vagusreizbarkeit mit der Muskarinwirkung hat zur Auffindung einer Tatsache geführt, die man im ersten Augenblick zugunsten der Vagusreiztheorie der Muskarinwirkung aufzufassen versucht sein könnte, ich meine den Befund, daß in den allerersten Minuten nach der Applikation des Giftes der Reizwert des Normalzustandes überschwellig wird (cf. Fig. 3 a).

Die Erscheinung hat indessen die Eigentümlichkeit an sich, daß sie verschwindet in dem Maße als die eigentliche Muskarinwirkung am Herzen eintritt, daß sie also nicht im Wesen dieser begründet sein kann.

Vielleicht kann man hierin jene an Analogiefällen so reiche Erscheinung sehen, daß eine an sich lähmend wirkende Substanz

Kurve 5.

6

a

6

b

5 5 4

c

4 6

d

in ihrer Wirkungsentfaltung einen positiven Vorschlag hat, also als den positiven Vorschlag der im Prinzip lähmenden Muskarinwirkung.

Ich habe die Entstehungsbedingungen dieser interessanten Erscheinnng genauer studiert.

Versuch Nr. 3, 14. 6. 08, reflektorische Vagusreizung durch Tetanisieren einer Darmschlinge. Kurve 6.

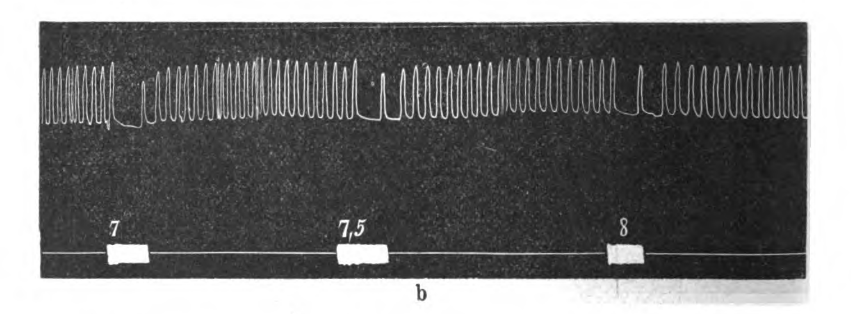
a) Normalzustand mit 60 mm R. A. der Reizschwelle, vergiftet mit einer so geringen Menge Muskarin, daß erfahrungsgemäß kaum eine Wirkung am Herzschlag sich zeigen kann.

b) 2 Min. später 70 mm wirksam, 4 Min. später 75 mm wirksam, 6 Min. später 80 mm wirksam.

Kurve 6.

6

a



b

Die Erscheinung läßt sich also wie noch mehrfach festgestellt wurde, durch Auswahl geeignet kleiner Intensitäten der Vergiftung willkürlich beherrschen. Man kann sie unter solchen Umständen als alleinige Muskarinwirkung erzielen.

Versuch Nr. 27, 18. 7. 08 Reizung des Vagusstammes. Kurve 7.

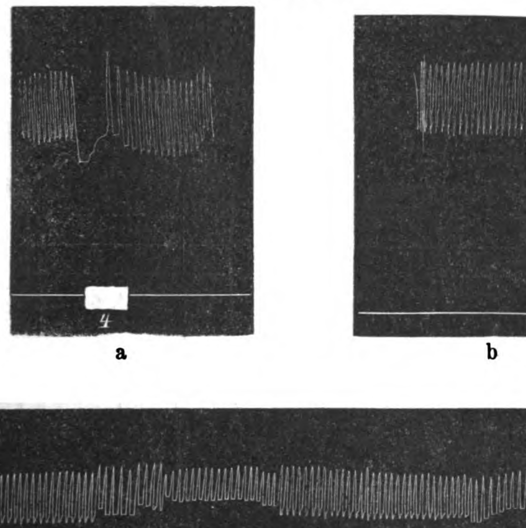
a) Normalzustand. Schwellenwert der Vagusreizung 40 mm R. A. Vergiftet mit 0,02 mg Muskarin.

b) 3 Min. später Schwelle unter 60 mm gesunken.

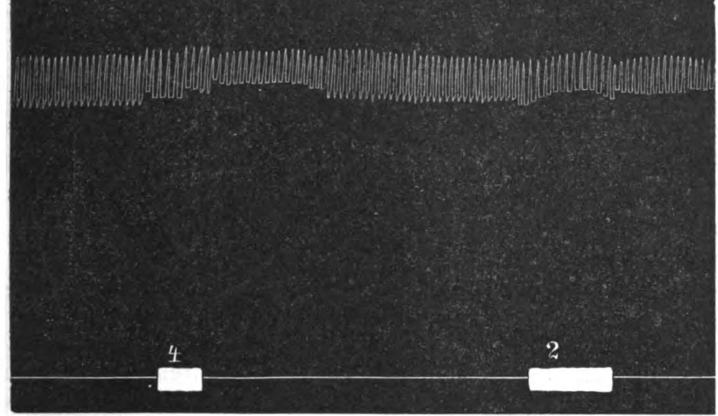
c) 32 Min. später, 40 mm R. A., der Schwellenwert der Norm kaum mehr wirksam, einige Minuten später auch 20 mm R. A. nur von geringer Wirksamkeit, die sich nur am Schwund des Vorhofanteils des Kardiogramms zeigen.

Es hat sich in der Folge in vielen zum selben Zwecke angestellten Versuchen ergeben, daß mit etwa 0,01 mg Muskarin die Anspruchsfähigkeit für den hemmenden Vagusreiz gesteigert ist. Bei Vergiftungen mit Mengen über 0,05 mg ist dieses Stadium einer Beeinflussung im positiven Sinne so rasch vorübergehend, daß es in den allermeisten Fällen wohl übersehen wird.

Kurve 7.



a b



c

Durch besondere Versuche habe ich noch festgestellt, daß dasselbe Stadium auch rückläufig, bei der Erholung aus einer stärkeren Muskarinvergiftung wieder durchlaufen wird, es ist dann das allerletzte Symptom der Vergiftung.

Vagusreizbarkeit und refraktäre Periode in der Muskarinwirkung.

Da nach A. Walther (5) der Muskarinzustand in objektiver Weise noch auf anderem Wege als durch Beobachtung der Frequenz und Zuckungshöhe festgestellt werden kann, nämlich durch Messung der Reizbarkeit des Ventrikelmuskels, habe ich die Änderung der Vagusreizbarkeit auch noch mit diesem Kriterium der Wirkung zeitlich verglichen.

Es wurde also in der bekannten Weise die Dauer der Herzrevolution und der refraktären Phase gleichzeitig mit dem zugehörigen Schwellenwert der Vagusreizung ermittelt.

Als Beleg gebe ich das Resultat eines für alle anderen Versuche vorbildlichen Versuches in der folgenden Tabelle (Nr. 27):

Verlauf der Vergiftung	Rollenabstand, bei welchem Vagusreizung Herzstillstand erzeugt	Dauer der Herzrevolution	Dauer der refraktären Periode
Vor der Vergiftung	40 mm	1″, 6	1″, 4
3 Minuten später noch keine Muskarinwirkung sichtbar	60 mm	1″, 6	1″, 39
35′ nach der Vergiftung, negativ-ino- und chronotrope Wirkung des Muskarins	bei 20 mm noch kein Herzstillstand	1″, 9	1″, 22

Es ergab sich also der sichere Befund, daß Abnahme der Schlagfolge und -höhe, Zunahme der Reizbarkeit des Ventrikelmuskels und Abnahme der Reizbarkeit der Hemmungsinnervation während der Muskarinwirkung zusammenfallen. Die als positiver Vorschlag aufgefundene Erleichterung der Innervation hat anscheinend weder in der Muskeltätigkeit noch in der Muskelreizbarkeit eine gleichzeitige Phase.

Die ganze Untersuchung hat folgendes Resultat:

Eine submaximale Muskarinwirkung kann durch keinerlei Vagusreizung zur maximalen gemacht werden, weder durch die künstliche des Sinus oder Vagusstammes noch durch die natürlich-reflektorische von sensiblen Darmnerven aus ausgelöste. Unter der Vorraussetzung der Addierbarkeit von Vagusreizen überhaupt kann also die Muskarinwirkung kaum auf Vagusreizung basieren. Aber auch ohne diese Voraussetzung ist die Vagustheorie unwahrscheinlich, denn die Anspruchsfähigkeit des nervösen Hemmungsmechanismus nimmt mit zunehmender Wirkung sogar ab.

Die positive Initialerscheinung kann nicht im Sinne der Vagustheorie verwertet werden, denn sie fällt mit keiner meßbaren Wirkung des Alkaloids zusammen.

Ob die beobachteten Zustandsveränderungen der Innervation die muskuläre oder nervöse Komponente des Vorgangs treffen, läßt sich, wie immer, nicht entscheiden. Für das mit der Vergiftung parallel gehende Versagen der Innervation bin ich geneigt den Sitz in das Erfolgsorgan zu verlegen, das gleiche für die positive Phase zu tun, fehlen zwingende Unterlagen. Wahrscheinlich wird die myogene Deutung dann, wenn man die beiden Erscheinungen als zwei Phasen eines und desselben Prozesses auffaßt.

Literatur.

1) Gaskell, in einer Reihe von Arbeiten im Journ. of Physiol. Bd. 3, 4, 8, auch in Schäfers Textbook, Bd. 2. S. 22.

2) Straub. Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Pflügers Arch. Bd. 119, S. 127, 1907.

3) Straub und Rhodius. Studien über die Muskarinwirkung am Froschherzen etc. Pflügers Arch., Bd. 110 S. 492, 1905

4) A. Cushny. Über die Wirkung des Muskarins auf das Froschherz. Arch. f. exp. Pat. und Pharm., Bd. 31 S. 431, 1893.

5) Walther. Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflügers Arch. Bd. 78 S. 597, 1900.

VIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.
(Professor Krehl.)

Einige Beobachtungen über den Chlorumsatz von Typhuskranken.

Von

Dr. Schwenkenbecher und Dr. Inagaki.

Über das Verhalten des Chlorwechsels bei Infektionskrankheiten hat der eine von uns in letzter Zeit eine kurze Skizze gegeben. Wie dort [1]) dargelegt wurde, ist die tägliche Chlorausfuhr beim gesunden, und noch mehr beim kranken Menschen trotz gleichmäßiger Ernährung mitunter größeren Schwankungen unterworfen als man bisher annahm [2]). Außerdem besitzt schon der normale Organismus unter noch nicht genügend gekannten Umständen die Fähigkeit und Neigung Chloride tagelang aufzuspeichern, und zwar auch dann, wenn nur kleine Mengen von Kochsalz genossen werden [3]).

Aus diesem Grunde hat man keine Berechtigung, jede Chlorretention bei febrilen Infektionskrankheiten als ein Symptom anzusehen, das pathologisch und für den Infekt oder den Fieberprozeß charakteristisch wäre.

Allein die Tatsache, daß bei Fieberkrankheiten verschiedenster Art — auch bei denen ohne Exsudatbildung — sehr häufig eine mehr oder weniger intensive Cl-Aufspeicherung stattfindet, scheint uns bewiesen. Allerdings reichen die Untersuchungen, die man an kranken Menschen vorgenommen hat, bezüglich ihrer Genauigkeit keineswegs an die Experimente heran, die man am Tier [4]) oder am gesunden Menschen anstellt.

---

1) Schwenkenbecher: Üb. d. Kochsalzstoffwechsel bei Infektionskrankheiten. Medizinische Klinik 1907. Nr. 28 u. 29.

2) Labbé und Morchoisne: Le métabolisme de l'eau et des chlorures. Revue de médécine 1905. Bd. 25. S. 254.

3) von Wendt: Unters. üb. d. Eiweiß- und Salzstoffwechsel beim Menschen. Skandinav. Arch. f. Physiologie 1905. Bd. 17. S. 274.

4) E. Grünbaum: Chlorretention b. künstl. erzeugtem Fieber. Sitzungsber. d. physikalisch-med. Societät in Erlangen 1907. Bd. 39.

Denn da die Patienten bereits krank in den Versuch eintreten, entziehen sich die Verhältnisse während der allerersten Krankheitszeit unserm Urteil, auch kann eine Vorperiode der eigentlichen Versuchsreihe nicht vorangeschickt werden. Da ferner beim Eintritt in unsere Beobachtung die Kranken nicht auf ein und dieselbe Kochsalzmenge eingestellt sind, befinden sie sich auch bei ganz derselben Kost zunächst unter verschiedenen Bedingungen. Aus diesen Gründen stößt die Beurteilung der Resultate auf große Schwierigkeiten. Alles das ist in dem genannten Aufsatz des Näheren erörtert worden und braucht deshalb hier nicht noch einmal ausgeführt zu werden.

Da man bei akuten Infektionskrankheiten, namentlich bei solchen, die unter schweren Erscheinungen schnell verlaufen, kaum je in der Lage sein wird, einen wirklich exakten Stoffwechselversuch durchzuführen, so ist es natürlich, daß man sich nach einem andern Untersuchungsmodus umgesehen hat, um in den Chlorwechsel einen weiteren Einblick zu gewinnen. Man hat gesunden und fiebernden Menschen eine ein- oder mehrmalige größere Kochsalzgabe verabfolgt und bei möglichst gleichförmiger Kost die Ausscheidung des Salzes kontrolliert. Auf diese Weise konnte ermittelt werden, daß sich Fieberkranke in der Regel des eingeführten Chlorides nicht so prompt wieder entledigen wie Gesunde. Während nämlich in der Norm nach einer einmaligen größeren Salzgabe (10 bis 20 g) in den ersten 24 Stunden etwa die Hälfte bis zwei Drittel der eingeführten Menge im Urin wieder erscheinen, war im Fieber die Ausscheidung in der gleichen Zeit wesentlich geringer [1]).

Meist gab man den Fieberkranken das Chlornatrium per os, einige Male auch subkutan und intravenös in stark hypertonischer Lösung. Dabei machte man in einzelnen, glücklicherweise seltenen Fällen eine recht unangenehme Erfahrung: Die schwerkranken Patienten schieden das ihnen gegebene Salz in den folgenden Stunden und Tagen nicht aus, sie bekamen Lungen- und Gehirnödem [2]).

---

1) Achard und Loeper: Sur la rétention des chlorures dans l'organisme au cours de certains états morbides. Soc. de biol. 22 mars 1901. — Achard und Laubry: Injections salines et rétention des chlorures dans certains états morbides. Bull. et Mém. de la Soc. méd des hôpitaux. 25 avril 1902, p. 273. — Achard: Sur la recherche de la rétention des chlorures. Bull. et mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris 1903. 20. Band. 3. Serie.

2) Achard u. Laubry: l. c. S. 153; ferner: Accidentspseudo-méningitiques à la suite d'une injection saline au cours d'une pneumonie. Bull. soc. méd. des hôpitaux. 3 Juillet 1903. p. 788. — J. Courmont: Sur les dangers du chlorure de sodium administré aux malades en puissance d'anasarque. Lyon médical 1903. 12 et 19 Juillet.

Es ist deshalb dringend notwendig, daß sich jeder, der solche Versuche macht, der vollen Tragweite derselben bewußt ist. Besonders muß davor gewarnt werden, größere Kochsalzdosen wiederholt an Schwerkranke zu verabfolgen, bei denen trotz der gesteigerten Zufuhr der Chlorgehalt des Harnes gering bleibt. Namentlich ist dann von der intravenösen Einfuhr hypertonischer Lösungen abzusehen! Denn diese Form der Salzdarreichung scheint nach den bisherigen Erfahrungen die gefährlichste zu sein.

Wir haben nun an einer Reihe von Typhuskranken die Ausscheidungsverhältnisse der Chloride in der soeben besprochenen Weise studiert. Wir reichten den Patienten 8 Tage lang eine gleichmäßige Nahrung; an den mittleren 2 oder 3 Tagen wurden je 10 g Kochsalz zur Kost zugelegt und in den nachfolgenden Tagen darauf geachtet, ob sich unsere fiebernden Kranken bezüglich ihrer Cl-Ausfuhr anders verhielten als zwei gesunde Mädchen, die ganz ebenso ernährt wurden.

Die vorliegenden Beobachtungen schließen sich eng an früher mitgeteilte Untersuchungen „über den Wasserwechsel des fiebernden Menschen“ [1]) an. Sie sind zur gleichen Zeit an denselben Individuen angestellt worden und nur deshalb mehrere Jahre unveröffentlicht geblieben, weil ich hoffte, nach Abschluß anderer Studien des Cl-Haushaltes das Verhalten desselben in Fieberkrankheiten besser zu verstehen. Zur weiteren Orientierung z. B. über die Kost, den Wasserwechsel unserer Versuchspersonen, verweisen wir auf die eben zitierte Arbeit. Alles Übrige dürfte aus den nachstehenden Tabellen (siehe am Schluß der Arbeit) entnommen werden können. Die Cl-Bestimmungen wurden in der üblichen Weise vorgenommen: Der Harn wurde direkt nach der Methode Volhards titriert, Speisen und Faeces wurden vorher getrocknet und nach Neumann's Angaben verascht. Da die Speisen nicht täglich analysiert werden konnten, mußten wir uns mit den Durchschnittswerten einer Reihe von Analysen begnügen, was bei der sehr gleichmäßigen Zusammensetzung der gewählten Kost erlaubt sein dürfte. Ferner sei noch gleich hier erwähnt, das wir auch in diarrhoischen Stuhlgängen nie mehr als 0,2 g Natriumchlorid pro Tag nachweisen konnten, falls sie sicher nicht mit Urin vermischt waren.

Wir betrachten es nicht als unsere Aufgabe, hier auf die umfangreiche Literatur einzugehen, die über die „Kochsalzretention im

1) Schwenkenbecher u. Inagaki: Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 54. 1906. S. 168.

Fieber" entstanden ist [1]). Nach Durchsicht der uns zugänglichen Arbeiten schließen wir uns Garratts [2]) Ansicht völlig an, nach welcher unser Thema ohne vorgefaßte Meinung ex fundamento neu studiert werden muß, wenn irgend ein Resultat erzielt werden soll. Denn mit der Feststellung der nackten Tatsache, daß im Verlaufe zahlreicher, ganz verschiedenartiger Krankheiten, wie z. B. einer Angina, des Typhus, der Lebercirrhose, eine Chloraufspeicherung im Organismus stattfinden kann [3]), ist nicht viel gewonnen. Dabei erreichen wir nur eine uns zunächst vollkommen unverständliche Zusammenstellung verschiedener pathologischer Zustände und im besten Falle gelangen wir von neuem in den Besitz eines altbekannten klinischen Symptoms, das für die Diagnose und Prognose doch nur von begrenztem Werte ist. Vielmehr wollen wir ja, wie bei allen biologischen Problemen, zu erfahren suchen, unter welchen Bedingungen die in Rede stehende Erscheinung eintritt. Lediglich die Klärung dieser Frage ist die Aufgabe auch unserer Studien.

Über das Verhalten des Cl-Wechsels beim Abdominaltyphus wissen wir nur sehr wenig. Ältere Autoren, z. B. Röhmann [4]), hatten angegeben, daß nur bei kurzdauernden Infektionskrankheiten, wie bei der Pneumonie, eine Chloraufspeicherung eintrat, während dies beim Typhus und bei andern langwährenden febrilen Affektionen nicht der Fall sei. Nach von Terrays [5]) Untersuchungen soll dagegen in allen Perioden des Typhus eine verminderte Chlorausfuhr bestehen. So sorgfältig auch die Analysen dieses Autors ausgeführt worden sind, so berechtigen sie nicht unbedingt zu der von ihm gemachten Annahme, da die gewählten zweitägigen Versuchsperioden aus verschiedenen Zeiten einer Typhuserkrankung zu kurz sind.

---

1) G. C. Garratt: Observations on metabolism in the febrile state in man. From Volume 87 of the, Medico-Chirurgical Transactions' London 1904. S. A. — Achard: Le rôle du sel en pathologie. Le rôle du sel en thérapeutique. Monographies cliniques sur les questions nouvelles en médecine etc. No. 37 und No. 40. Paris, F. Masson et Cie. 1904. — Carl Brogsitter: D. Kochsalzstoffwechsel u. d. kochsalzarme Diät. Ing.-Diss. Berlin 1904. — Schwenkenbecher: Medic. Klinik 1907. Nr. 28 u. 29. — Edgar Grünbaum: l. c. — H. von Hoesslin: Üb. d. Kochsalzstoffwechsel b. Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93. S. 404. 1908.

2) Garratt: l. c.

3) Laubry: Etude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides. Thèse de Paris. 1903.

4) Röhmann: Üb. d. Ausscheidg. d. Chloride im Fieber. Ztschr. f. klin. Mediz. 1880. Bd. i. S. 531.

5) von Terray: Üb. d. Veränderung des Chlorwechsels b. akuten febrilen Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Mediz. 1894. Bd. 26 S. 356.

von Terray hat die Prämisse gemacht, daß der Cl-Umsatz bei relativ gleichmäßiger Ernährung auch gleichmäßig verliefe. Das ist aber nicht einmal stets beim Gesunden der Fall und speziell nicht beim Typhuskranken. Denn wie aus den Untersuchungen Laubrys [1]) erhellt, finden gerade bei diesen Patienten häufig Schwankungen in der Cl-Ausfuhr statt, indem vorübergehende Retentionen und Cl-Krisen einander ablösen.

In der Mehrzahl der Typhusfälle glaubt aber auch Laubry eine bisweilen über Wochen sich ausdehnende Chloraufspeicherung konstatieren zu können. Allerdings sind ihm auch Typhusfälle mit normaler, bzw. gesteigerter Cl-Elimination bekannt, doch ist dieser Verlaufsmodus nach seiner Ansicht seltener.

Treten wir nun in die Besprechung unserer Resultate ein!

In Tabelle Nr. 1 werden Beobachtungen über den Chlorwechsel eines Patienten wiedergegeben, die sich vom 7. Krankheitstage eines mittelschweren Typhus bis zur Rekonvaleszenz ausdehnen. Wie hier ersichtlich, folgt die Chlorabgabe im großen ganzen der Zufuhr. Bei plötzlicher Steigerung der letzteren sehen wir eine tagelang anhaltende Retention, die sich allmählich wieder löst. Im ganzen schied W. bei einer Zufuhr von 53,78 g Cl, 51,83 g in Harn und Kot wieder aus. Wenn wir berücksichtigen, daß außerdem mindestens 0,2 g. Cl durch Schweiß und Sputum pro Tag verloren wurden [2]), so müssen wir sogar einen geringen Chlor-Verlust des Körpers annehmen, wie das ja bei jeder zehrenden Krankheit zu erwarten ist [3]). Wir können also in diesem Falle ein irgendwie auffallendes Verhalten des Chlorumsatzes nicht feststellen. Auch dann nicht, wenn wir in Betracht ziehen, wie sich der Patient W. lediglich gegen die zweimalige Salzzulage verhielt: Nach Tabelle Nr. 2 scheidet er von 22,60 g zugeführten Chlors 22,08 g in Urin und Kot wieder aus. Die Differenz fällt bei Berücksichtigung des Verlustes durch die Haut fast oder ganz weg.

Ganz ähnliche Verhältnisse finden wir bei Johann R., der an einem schweren, tödlich endenden Typhus litt (siehe Tabelle Nr. 3). Auch hier wird der Chlorüberschuß der Nahrung in den folgenden 3 Tagen

---

1) Laubry: l. c.

2) Schwenkenbecher und Spitta: Üb. d. Ausscheidung von Kochsalz und Stickstoff durch d. Haut. Arch. f. experiment Pathol. u. Pharmakol. 1907 Bd. 56 S. 284.

3) Bei Beurteilung der Chlorbilanz haben wir in unsern Versuchen von einer Berücksichtigung dieses Cl-Verlustes Abstand genommen, da unsere Vor- und Nachperioden zu kurz ausfallen mußten, als daß sie trotz gleichmäßiger Ernährung einen brauchbaren Durchschnittswert für diese Größe hätten ergeben können. Auch muß bedacht werden, daß alle unsere Untersuchungen des Cl-Umsatzes am Menschen doch nur bis zu einem gewissen Grade genau sind, da ja die so schwer zu schätzenden Kochsalzverluste durch die Haut um 0,5 bis 0,6 g pro Tag schwanken können.

fast völlig wieder ausgeglichen. Bei der geringen Differenz von 0,64 g kann von einen Retention nicht gut die Rede sein, schon deshalb nicht, weil beim Abschluß der Beobachtungen die Chlorflut im Harne noch nicht ganz abgeklungen war. Wir möchten ausdrücklich betonen, daß in diesem Falle trotz schwerer Infektion, trotz hohen Fiebers und trotz einer infektiösen Reizung der Nieren, die Chloridausscheidung wohl verlangsamt, aber sonst nicht nachweisbar gestört ist.

Bei Karoline D. (Tabelle Nr. 4) zeigt sich sogar eine die Einfuhr übersteigende Chlorelimination. Während der in Betracht kommenden Periode wurden 24,28 g Cl ausgeführt, während die Patientin nur 22,66 g mit der Nahrung aufnahm.

Ganz anders verhalten sich dagegen alle übrigen Typhuskranken. Wie die Tabellen Nr. 5 bis 11 angeben, verlieren diese von der gereichten Salzmenge in den folgenden Tagen nur einen Teil wieder; ein oft nicht unbeträchtlicher Rest wird im Körper retiniert. Daß es sich dabei mit der größten Wahrscheinlichkeit um eine Chloranhäufung im Organismus handelt, geht wohl schon aus der Größe des Fehlbetrages hervor. Denn wie sollte eine so bedeutende Cl-Menge den Körper durch die Haut oder auf andern uns noch nicht bekannten Wegen [1]) verlassen, ohne daß dies nicht schon längst erkannt worden wäre.

Zur besseren Übersicht stellen wir die Resultate aller bisher besprochenen Versuchsreihen nochmals kurz in nachfolgender Tabelle zusammen.

Tabelle.

Name	Nr. d. Tabelle	Anzahl d. Versuchstage	Chlor i. d. Nahrg. g	Chlor in Harn u. Kot g	Chlor Schweiß u. Sputum g	Differenz zwischen Ein- u. Ausfuhr g
Ludwig W.	2	6	22,6	21,1	(1,2)	+ 0,3
Johann R.	3	5	20,6	19,0	(1,0)	+ 0,6
Karoline D.	4	6	22,7	23,1	(1,2)	— 1,6
Theodor Br.	5	8	31,0	22,2	(1,6)	+ 7,2
Leo L.	6	7	30,4	23,3	(1,4)	+ 5,7
Marie D.	7	6	27,8	20,2	(1,2)	+ 6,4
Marg. St.	8	7	30,5	21,1	(1,4)	+ 8,0
Dieselbe	9	6	24,7	14,1	(1,2)	+ 9,4
Lina Sch.	10	6	17,6	15,1	(1,2)	+ 1,3
Jakob K.	11	3	22,4	3,0	(0,6)	+ 18,8

Danach kann man bei Typhuserkrankungen unter den gleichen Versuchsbedingungen Chlorgleichgewicht, Chlorverlust und Chlorretention beobachten, und man findet in diesem differenten Verhalten eine Erklärung für die einander sich widersprechenden Anschauungen früherer Autoren.

Es fragt sich nun zunächst, wie normale Individuen auf die gleiche Versuchsanordnung reagieren. Darüber geben die Tabellen Nr. 12 und 13 Auskunft:

1) Garratt: l. c. S. 70.

Sophie F. und Maria K., zwei als gesund zu betrachtende junge Mädchen, erhielten bei Bettruhe 8 Tage lang Typhusdiät; an 2 mittleren Tagen wurden je 10 g Natriumchlorid zur Kost zugelegt. Die Ausscheidung dieser Salzmenge wurde nun in den nächsten Tagen verfolgt. Dabei zeigte sich bei beiden Mädchen, daß selbst innerhalb einer Frist von 3 mal 24 Stunden die zur Kost zugelegte Cl-Menge noch nicht vollständig wieder aus dem Körper eliminiert worden war. Nach Ablauf der Beobachtungszeit sind bei Sophie F. noch 0,63 g Cl nicht wieder erschienen, bei Maria K. sogar 2,75 g.

Während bei den meisten gesunden, normal genährten Menschen eine Steigerung der Chlorzufuhr innerhalb von 1 bis 2 Tagen durch eine vermehrte Ausscheidung vollständig ausgeglichen wird, ist das bei beiden Mädchen nicht der Fall. Diese ausschließlich mit flüssiger und chlorarmer Diät unter ernährten Versuchspersonen zeigen, wie man das allerdings auch sonst schon bei einzelnen Gesunden beobachtet hat [1]), vielmehr eine deutlich verlangsamte Chlorelimination. Von einer Retention kann dagegen nicht gesprochen werden, da bei beiden am Schluß der Beobachtung die Chlorflut noch nicht zu Ende ist. Das ist ein deutlicher Unterschied im Vergleich zum Verhalten der meisten Typhuskranken, ein Unterschied, der vielleicht nur ein quantitativer ist.

Wenigstens konnte z. B. Javal [2]) bei einem kurze Zeit mit Milchdiät unterernährten, gesunden Manne nach Salzulage eine deutliche, wenn auch nicht sehr erhebliche, Chlor-Retention konstatieren.

In diesem und allen ähnlichen Fällen befinden sich die Versuchspersonen, wie unsere beiden Mädchen, infolge der ihnen gereichten chlorarmen Diät im Zustande des sog. „Chlorhungers“; d. h. ihre chlorärmer gewordenen Säfte und Gewebe besitzen eine gesteigerte Neigung, Chloride aufzunehmen, und es bedarf deshalb einer längeren Zeit, bis das plötzlich im Überschuß zugeführte Salz wieder entfernt wird. Im Prinzip ist dies Verhalten beim Übergang von einer salzarmen zu einer salzreichen Kost seit den grundlegenden Versuchen Carl Voits [3]) bekannt.

Für fast alle unsere Versuchspersonen kommt daneben noch ein anderes Moment in Betracht: die Wirkung einer mehr oder

1) von Koziczkowsky: Beiträge zur Kenntnis des Salzstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung d. chron. Nephriditen. Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 51, S. 297, 1904.

2) A. Javal: Les variations de l'excrétion de l'azote et du chlorure pendant la dénutrition. Compt. rend. soc. biol. Bd. 53 S. 551. 1901.

3) Carl Voit: Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes usw. München 1860.

weniger ausgesprochenen Unterernährung. Es ist bekannt, daß immer dann, wenn der Organismus vorwiegend von seinem eigenen Bestande lebt, der Harn sehr schnell an Chlor verarmt, und ein gesteigerter Chlorhunger sich einstellt. Dennoch haben, wie aus den Untersuchungen Nothwang's[1]) hervorgeht, z. B. hungernde Tauben im Vergleich zu dürstenden und zu normalen Tieren einen erhöhten Cl-Bestand. Auch die Chlorretention bei Carcinomkranken muß nachgewiesenermaßen lediglich als Folge der Unterernährung, der Kachexie gelten, mit der Anwesenheit und dem Wachstum des malignen Tumors hat sie direkt nichts zu tun[2]). Zweifellos kommt diese Erscheinung auch bei fieberhaften Infektionskrankheiten zur Geltung, speziell bei denen, die lange dauern und zu starker Abmagerung führen, wie der Abdominaltyphus.

Der Grad des Chlorhungers hängt bei Gesunden und Kranken sowohl vom gesamten Chlorbestande des Organismus ab, als auch von derjenigen Chlormenge, die dem Körper zur freien Verfügung steht, die nicht irgendwie (z. B. in Exsudaten) fixiert ist. Das gilt ebenso für den fiebernden Menschen, auch dann, wenn die Krankheit selbst auf den Chlorumsatz eine Eigenwirkung ausübt. Denn selbst dieser direkte Einfluß wird, wie wir annehmen müssen, wiederum durch den jeweiligen Chlorreichtum des Körpers wesentlich modifiziert. Wissen wir doch aus den Experimentaluntersuchungen von Forster[3]), Kast[4]), O. Loewi[5]) u. a., daß ein- und dieselben Bedingungen (wie Hunger, CO-Vergiftung, gesteigerte Diurese) ein ganz verschiedenes Verhalten der Cl-Ausscheidung zur Folge haben, je nachdem sie an einem chlorarmen oder chlorreichen Tierorganismus zur Wirkung kommen.

So muß uns von vornherein die Kurve des Chlorwechsels bei Infektionskrankheiten als die Resultante verschiedener Linien imponieren, und manche Differenz im Verhalten der einzelnen an derselben Krankheit leidenden Menschen wird so vielleicht eher verständlich.

---

1) Nothwang: Die Folgen der Wasserentziehung. Archiv für Hygiene, Bd. 14, 1892, S. 272.

2) Albu-Neuberg: Physiol. u. Pathol. des Mineralstoffwechsels. Berlin-Springer, 1906, S. 172.

3) Forster zit nach Kast: Üb. Beziehungen d. Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 12. 1888. S. 270.

4) Kast: l. c. S. 273.

5) Loewi: Untersuch. zur Physiologie u. Pharmakologie d. Nierenfunktion. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, 1902.

Die Frage, ob die bei vielen Infektionskrankheiten eintretende Gewebsverwässerung in Beziehung zu einer Retention von Chloriden steht, wird weiter unten erörtert werden.

Höchstwahrscheinlich kommt also eine Reihe verschiedenartiger Momente bei der „Kochsalzretention im Fieber“ in Betracht. Da ist einmal, wie gesagt, der vermehrte „Chlorhunger“, der durch die Salzarmut der Fieberkost und durch die Unterernährung entsteht. Er begünstigt sicherlich eine Retention von Chloriden im Organismus, namentlich dann, wenn diese plötzlich im Überschuß zugeführt werden.

Obwohl fast alle unsere Versuchsresultate allein durch die verschiedene Intensität des Chlorhungers erklärt werden könnten, so ist dieser doch keineswegs stets die einzige Ursache einer Chlorretention. Denn wie wollte man so das plötzliche Verschwinden des Harnchlors erklären, wie es bei ganz akut einsetzenden Fiebern, so bei Angina, Scharlach, Erysipel, bereits in den ersten 24 Stunden beobachtet werden kann! Das ist, wie schon Garratt[1]) Sollmann gegenüber betont, unmöglich.

Ein anderer Faktor scheint uns bisweilen für den Chlorhaushalt Fiebernder Bedeutung zu gewinnen: Das ist ganz allgemein ausgedrückt: die Schwere der Erkrankung. Nicht selten beobachtet man bei sehr ernsten Infektionen mit hohem Fieber eine besonders intensive Chloraufspeicherung. Das beweist neben anderen Fällen folgender von Scheel[2]) beschriebene: Ein Pneumoniker erhielt am zweiten Krankheitstage 2 g Kochsalz und schied 0,61 g aus. Am dritten Tage bekam er 12 g und gab 0,76 g aus, am vierten Tage nahm er ebenfalls 12 g Natriumchlorid und verlor 2,22 g. Am nächsten Tage trat der Tod ein. Hierher gehört auch die von uns in Tabelle Nr. 11 verzeichnete Beobachtung, die allerdings sehr frühzeitig abgebrochen werden mußte, da es weiterhin unmöglich wurde, bei dem Patienten Urin und Faeces quantitativ zu gewinnen.

In welcher Weise sollen wir uns den Zusammenhang zwischen der Schwere der Krankheit und der Chlorretention vorstellen? Wohl ist auch hier der Einfluß der Krankheit kompliziert nnd im Einzelfalle kaum zu ernieren. Da kann einmal eine Insuffizienz des Blutkreislaufes die erste Rolle spielen. Dann ist die Chlorretention unter Umständen ein signum mali ominis und nicht mit Unrecht stellten

1) Garratt: l. c. S. 37.

2) Scheel: Om Udskillese og Retention af Klorider. Saertryk af Hospitalstidende Nr. 41 u. 42, 1904, S. 1023.

manche ältere Autoren [1]), wenn die Chlorreaktion im Urin von Typhuskranken tagelang fast völlig verschwand, eine ungünstige Prognose.

Dabei sei an die Erfahrung Prouts [2]) erinnert, daß häufig kurz vor dem Tode die Chlorausfuhr im Harne stark abnimmt. Man mag auch mit H. von Hoesslin [3]) u. a. eine primäre Störung der Nierentätigkeit verantwortlich machen, oder man kann auch an eine gleichzeitige Schädigung der verchiedensten Gewebe denken. Jedenfalls bedeutet in manchen Fällen die starke Verminderung der Harnchloride das Versagen normaler Organfunktionen, sie ist bisweilen sogar ein Anzeichen des „Sterbens".

Doch, wie schon Parkes [4]) mit Recht hervorhebt, ist die Aufspeicherung von Chloriden keineswegs stets ein ernstes Symptom, sie ist auch nicht die Begleiterin jeder schweren Infektion, jedes hohen Fiebers. Deshalb erscheint es uns vorderhand als zwecklos, darüber in eine Diskussion einzutreten, ob im allgemeinen die Intensität des Infektes oder die des Fiebers (d. h. der Stärke der Körperreaktion) für die Entstehung der Chlorretention wichtiger sind. [5]) Vielleicht kommen beide Faktoren in Betracht.

Wir möchten hier noch folgende Tatsachen erwähnen. Einmal findet bei degenerativen Prozessen im Muskel eine Chlorbereicherung desselben statt. So konnte Rumpf [6]) in entarteten Muskeln ein Plus an Wasser [7]), Chlor und Fett nachweisen. Ferner wurde von Kast [8]) in Stoffwechselversuchen an Tieren konstatiert, daß bei Vergiftung mit Kohlenoxyd ähnliche Veränderungen des Chlorumsatzes eintreten können wie bei Fieberkrankheiten.

Man wird somit vielleicht nicht ganz ohne Berechtigung auch den degenerativen Gewebsstörungen, wie sie im Gefolge der Infektionskrankheiten auftreten, eine gewisse Bedeutung für die Chlorretention zuschreiben dürfen. Die Beweise dafür stehen allerdings noch aus. Zwar wurde bei febrilen Infektionskrankheiten, wie z. B. bei der Pneumonie ein vermehrter Chlorgehalt der Gewebe seither

---

1) Garratt: l. c. S. 30.
2) Garratt: l. c. S. 29.
3) l. c.
4) Parkes bei Garratt: l. c. S. 30.
5) Grünbaum l. c.
6) Rumpf: Weitere Untersuchungen über Polyneuritis u. d. chemischen Veränderungen gelähmter und degenerierter Muskeln. Deutsch Arch. f. klin. Med. Bd. 79, 1904, S. 158.
7) in der fettfreien Substanz.
8) Kast: l. c. S. 273.

nicht gefunden. Ja manchmal war sogar das Blut fast chlorärmer als in der Norm, und die Chlorarmut des Harnes schien damit im Einklang zu stehen.

Wie der eine von uns bereits früher angedeutet hat, kann nur eine Chlorbereicherung der Gewebe höheren Grades durch die Analyse aufgedeckt werden.[1]) Geringere Retentionen entgehen namentlich bei einer kleineren Anzahl von Untersuchungen ohne Zweifel dem Nachweis. Denn, wenn sich z. B. 20 g Chlor in einem Körper von 50 kg Gewicht verteilen, so wird das Analysenresultat bei einer Untersuchung von 50 g Muskelsubstanz hierdurch erst in der zweiten Dezimalstelle verändert, was bei den großen Normalschwankungen als etwas Auffallendes nicht zum Ausdruck kommen kann. Diese Abweichungen im Chlorgehalt der normalen Gewebe, die in erster Linie durch den verschieden großen Reichtum an Lymphe und Blut bedingt sind, schaffen für die Beurteilung unserer Frage zunächst noch unüberwindbare Schwierigkeiten.

Wir möchten nun noch auf die Beziehungen eingehen, die eventuell zwischen Chlor- und Wasserretention bei Fieberkrankheiten bestehen. Leicht verständlich ist eine Aufspeicherung beider Substanzen, wenn es sich um die Bildung von echten Ödemen, Exsudaten etc. handelt. Auch in den selteneren Fällen schwerer Infektionskrankheiten, in denen, wie Leyden[2]) zuerst nachwies, eine Retention von Nahrungswasser eintritt, scheint eine gleichzeitige Chlorretention erklärt. Bei den meisten Fieberkrankheiten findet aber eine absolute Wasserretention nicht statt, sondern die Wasserbilanz ist negativ. Trotzdem werden aber — namentlich bei länger dauernden Erkrankungen — die Gewebe relativ wasserreicher, weil unter dem Einfluß von Infekt, Fieber, Unterernährung organische Bestandteile des Körpers zerfallen, hierdurch Wasser frei wird und dieses aus unbekannten Gründen zum Teil im Organimus verbleibt.

Mit dieser Verwässerung der Gewebe könnte eine Retention des Nahrungschlors in Zusammenhang stehen, doch fehlt uns vorderhand noch jedes eingehende Verständnis dieser Verhältnisse.

Viele der von uns untersuchten Typhuskranken halten infolge der Salzgaben vorübergehend auch etwas Wasser in ihrem Körper zurück. Dieses Plus wird aber in den folgenden Tagen durch vermehrte Diurese wieder ausgeglichen, obwohl die Chloride im Organismus zurückbleiben.

---

1) Schwenkenbecher: Mediz. Klinik 1907, Nr. 28 u. 29.

2) Leyden: Untersuchungen über d. Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5, S. 333, 338, 341.

Auch bei Berücksichtigung des Wasserzuwachses, der dem Körper durch die Zersetzung der eignen Substanz zur Verfügung steht, läßt sich eine erhöhte Wasseraufspeicherung als Folge der Chlorretention nicht nachweisen. Wenigstens ist der tägliche Körpergewichtsverlust nach den Salzgaben im Durchschnitt nicht niedriger als in der kurzen Vorperiode.

Zwei Patienten mit Chlorretention machen davon eine Ausnahme: einmal die kleine Patientin Lina Sch. (Tab. Nr. 10) welche neben einer positiven Chlorbilanz auch Nahrungswasser retinierte.[1]) Soweit wir die Verhältnisse hier übersehen, war bei diesem Kinde schon vor der Beendigung des Versuches das leichte Typhusrecidio abgeklungen. Deshalb darf man vielleicht aus dem Umstand, daß das Körpergewicht in den letzten drei Versuchstagen nicht weiter sank, und außerdem wieder lebhafter Appetit eingetreten war, folgendes schließen: Die Chlor- und Wasserretention ist hier nur die Teilerscheinung des erneuten allgemeinen Stoffansatzes, mithin nicht mehr ein Symptom der Krankheit, sondern ein Zeichen der eingetretenen Genesung.

Ferner finden wir bei Jakob K. (Tab. Nr. 11) neben der Aufspeicherung des Salzes eine solche des Wassers. Zwar handelt es sich hier nicht um eine „absolute" Retention, denn die Bilanz bleibt negativ, doch ersieht man ohne weiteres aus der Rubrik der täglichen Körpergewichtsverluste, daß K. an den Salztagen insgesamt 2300 g weniger verliert, als in der Vorperiode. Das kann wohl nur durch eine („relative") Verminderung der Wasserabgabe erklärt werden.

K. ist der einzige Patient der neben einem großen Teil der zugeführten Chloride eine erhebliche Wassermenge in seinem Körper zurückhält. Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei ihm um eine Infektion schwerster Art, die einige Tage nach Abschluß des Versuches unter den Erscheinungen der Kreislaufsinsufficienz tödlich endete. Wir können nicht umhin, das Verhalten der Chlorausscheidung in diesem Versuche als den ersten Ausdruck einer schweren Zirkulationsstörung anzusprechen. Hier trifft also, wie schon oben ausgeführt, die alte Auffassung zu, daß andauernde starke Chlorarmut des Harnes ein Zeichen schwerer Komplikationen, ja des bevorstehenden Todes sein kann.

Zum Schlusse fassen wir das Ergebnis unserer Beobachtungen in folgende Sätze:

---

1) Vergl. auch Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54, 1906, S. 180.

Reicht man Typhuskranken 10—20 g Kochsalz, so retiniert die Mehrzahl der Patienten einen beträchtlichen Teil des zugeführten Chlors. Die Bedingungen für diese Chloraufspeicherung sind wahrscheinlich verschiedener Art.

Nach unsrer Vermutung können außer andern Momenten dabei in Betracht kommen: der Chlorhunger, bedingt durch die Chlorarmut der gereichten Kost, modifiziert durch den verschiedenen Chlorgehalt des betreffenden Organismus; ferner die Intensität der Erkrankung, Insuffizienz von Kreislauf und Nierenfunktion, Degenerationsprozesse in den Geweben.

Bei manchen Typhuskranken besteht trotz schwerer Infektion, trotz hohen Fiebers, ja trotz einer infektiösen Nephritis keine deutliche Retention der eingeführten Chloride.

Gesunde Individuen, die Typhusdiät erhalten, zeigen eine verlangsamte Chlorausscheidung.

Tabelle 1.

Ludwig W., Schreiner, 18 Jahre alt, groß, schlank, ziemlich mager. Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Cl. in d. Nahrung g	Cl. in Harn u. Kot g	Diff.	Körpergewicht kg	Diff.	Achseltemp. (Mittel) °C
					58,6		
23. 1.	8	1,88	1,58	+ 0,30	58,4	— 200	38,8
24. 1.	9	1,88	2,06	— 0,18	57,8	— 600	38,7
25. 1.	10	7,51	3,09	+ 4,42	57,8	∓ 0	38,6
26. 1.	11	7,51	5,39	+ 2,12	57,1	— 700	38,1
27. 1.	12	1,88	5,21	— 3,33	56,3	— 800	38,2
28. 1.	13	1,88	2,24	— 0,36	56,1	— 200	38,7
29. 1.	14	1,94	1,88	+ 0,06	55,4	— 700	37,5
30. 1.	15	1,88	3,27	— 1,39	55,4	∓ 0	37,8
31. 1.	16	4,55	3,52	+ 1,03	55,2	— 200	37,4
1. 2.	17	4,61	3,52	+ 1,09	54,5	— 700	37,4
2. 2.	18	4,55	3,64	+ 0,91	54,4	— 100	36,8
3. 2.	19	4,55	4,06	+ 0,49	54,4	∓ 0	36,3
4. 2.	20	4,55	6,43	— 1,88	53,6	— 400	36,2
5. 2.	21	4,61	5,94	— 1,83	53,2	— 400	36,4
	Sa:	53,78	51,83	+ 1,95		— 5400	
			+ 2,8	f. Schweiß u. Sputum			
			54,63	— 0,85 g Diff.			

Tabelle Nr. 2.

Derselbe.

Datum	Krankheitstag	Cl. i. d. Nahrung g	Cl. in Harn u. Kot g	Diff. g	Bemerkung
25. 1.	10.	7,51	3,09	+4,42	10 g Salz
26. 1.	11.	7,51	5,39	+2,12	dto.
27. 1.	12.	1,88	5,21	—3,33	
28. 1.	13.	1,88	2,24	—0,36	
29. 1.	14.	1,94	1,88	+0,06	
30. 1.	15.	1,88	3,27	—1,39	
	Sa:	22,60	21,08	+ 1,52	
			+ 1.20	für Schweiß u. Sputum	
			22,28	+ 0,32	

Tabelle Nr. 3.

Johann, R., Buchbinder, 20 Jahre, groß, sehr kräftig. Schwerer Typhus abdominalis. Urin etwas eiweißhaltig. Pat. starb am 22. Krankheitstage.

Datum	Krankheitstag	Cl. in d. Nahrung g	Cl. in Harn u. Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C	Bemerkung
					67,1			
12. 1.	7.	1,88	2,12	—0,24	67,3	+ 200	40,1	
13. 1.	8.	1,94	3,15	—1,21	66,5	— 800	39,8	
	Sa:	3.82	5,27	—1,45		— 600		
14. 1.	9.	7,51	3,03	+4,48	66,7	+ 200	39,8	10 g Salz
15. 1.	10.	7,57	5,63	+1,94	66,1	— 600	39,9	do.
16. 1.	11.	1,88	4,24	—2,36	65,4	— 700	39,5	
17. 1.	12.	1,94	3,21	—1,27	65,4	∓ 0	39,7	
18. 1.	13.	1,70	2,85	—1,15	64,5	— 900	39,7	
	Sa:	20,60	18,96	+1,64		—2000		
			+1.0	für Schweiß u. Sputum				
			19,96	+0,64				

Tabelle Nr. 4.

Karoline D., Ladnerin, 21 Jahre alt, mittelgroß, ziemlich mager.
Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Cl in d. Nahrung g	Cl in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C.	Bemerkung
					49,2			
12. 1.	13.	1,88	3,03	—1,15	48,7	— 500	38,2	
13. 1.	14.	1,94	2,42	—0,48	48,0	— 700	38,7	
	Sa.:	3,82	5,45	—1,63		—1200		
14. 1.	15.	7,51	3,03	+4,48	47,9	— 100	38,4	10 g Salz
15. 1.	16.	7,57	5,21	+2,36	47,5	— 400	37,6	dto.
16. 1.	17.	1,88	6,36	—4,48	46,3	—1200	37,4	
17. 1.	18.	1,88	3,33	—1,45	46,1	— 200	36,9	
18 1.	19.	1,94	3,09	—1,15	46,0	— 100	38,5	
19. 1.	20.	1,88	2,06	—0,18	45,8	— 200	38,8	
	Sa.:	22,66	23,08	—0,42		—2200		
			+1,2	für Schweiß und Sputum				
			24,28	—1,62				

Tabelle Nr. 5.

Theodor Br., 44 Jahre alt, Kalkbrenner, mittelgroß, mager. Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Cl in der Nahrung g	Cl in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C.	Bemerkung
					55,1			
7. 11.	11.	2,18	2,85	—0,67	55,7	+ 600	38,9	
8. 11.	12.	1,58	2,91	—1,33	55,1	— 600	38,6	
9. 11.	13.	1,82	1,82	∓0	54,9	— 200	38,2	
	Sa.:	5,58	7,58	—2,00		— 200		
10. 11.	14.	7,45	2,67	+4,78	54,2	— 700	38,4	10 g Salz
11. 11.	15.	7,39	3,03	+4,36	54,5	+ 300	38,4	dto.
12. 11.	16.	7,45	5,27	+2,18	54,3	— 200	38,0	dto.
13. 11.	17.	1,88	3,94	—2,06	53,0	—1300	37,6	
14. 11.	18.	1,94	2,18	—0,24	52,9	— 100	37,2	
15. 11.	19.	1,58	2,48	—0,90	51,7	—1200	37,1	
16. 11.	20.	1,64	1,15	+0,49	51,5	— 200	37,1	
17. 11.	21.	1,64	1,52	+0,12				
	Sa.:	30,97	22,24	+8,73				
			+1,6	für Schweiß und Sputum				
			23,84	+7,13				

Tabelle Nr. 6.

Leo L., Kaufmann, 21 Jahre alt, groß, schlank. Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Chlor in der Nahrung g	Chlor in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C.	Bemerkung
					56,6			
23. 11.	8.	1,88	3,09	—1,21	56,6	∓ 0	39,0	
24. 11.	9.	1,88	1,64	+0,24	55,8	— 600	38,9	
25. 11.	10.	1,88	1,27	+0.61	55,9	+ 100	38,1	
	Sa.:	5,64	6,00	—0,36		— 700		
26. 11.	11.	7,69	1,39	+6,30	55,5	— 400	38,1	10 g Salz
27. 11.	12.	7,51	5,63	+1,88	54,6	— 900	38,0	dto.
28. 11.	13.	7,69	7,27	+0,42	53,8	— 800	37,5	dto.
29. 11.	14.	1,88	4,61	—2,73	52,3	—1500	37,1	
30. 11.	15.	1,88	2,12	—0,24	52,2	— 100	37,0	
1. 12.	16.	1,88	1,46	+0,42	51,2	—1000	36,9	
2. 12.	17.	1,88	0,79	+1,09	51,1	— 100	36,8	
	Sa.:	30,41	23,27	+7,14		—4800		
			+1,40	für Schweiß und Sputum				
			24,67	+5,74				

Tabelle Nr. 7.

Marie D., Milchmädchen, 16 Jahre alt, mittelgroß, kräftig. Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Chlor in der Nahrung g	Chlor in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C.	Bemerkung
					50,0			
26. 10.	10.	1,70	3,03	—1,33	49,9	— 100	39,2	
27. 10.	11.	1,52	1,39	+0,13	49,9	∓ 0	39,0	
28. 10.	12.	1,58	1,46	+0,12	48,9	—1000	39,0	
29. 10.	13.	1,64	1,21	+0,43	48,4	— 500	39,4	
	Sa.:	6,44	7,09	—0,65		—1600		
30. 10.	14.	7,39	1,21	+6,18	49,0	+ 600	39,1	10 g Salz
31. 10.	15.	7,39	5,21	+2,18	48,4	— 600	38,9	dto.
1. 11.	16.	7,33	6,91	+0,42	48,0	— 400	38,8	dto.
2. 11.	17.	1,58	3,88	—2,30	47,0	—1000	38,8	
3. 11.	18.	2,06	1,70	+0,36	46,5	— 500	38,8	
4. 11.	19.	2,00	1,27	+0,73	45,9	— 600	38,8	
	Sa..	27,75	20,18	+7,57		—2500		
			+1,20	für Schweiß und Sputum				
			21,38	+6,37				

Tabelle Nr. 8.

Margarethe St., Fabrikarbeiterin, 18 Jahre alt, mittelgroß, schlank. Typhus abdominalis.

Datum	Krankheitstag	Chlor in der Nahrung g	Chlor in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C	Bemerkung
					49,8			
15. 11.	9.	1,64	1,03	+0,61	49,1	— 700	39,1	
16. 11.	10.	1,58	1,03	+0,55	49,2	+ 100	39,0	
17. 11.	11.	1,58	1,03	+0,55	48,5	— 700	39,0	
	Sa.:	4,80	3,09	+1,71		—1300		
18. 11.	12.	7,63	1,94	+5,69	48,4	— 100	39,0	10 g Salz
19. 11.	13.	7,69	5,63	+2,06	48,4	∓ 0	38,9	dto.
20. 11.	14.	7,63	3,70	+3,93	48,1	— 300	38,0	dto.
21. 11.	15.	1,94	5,27	—3,33	47,2	— 900	37,8	
22. 11.	16.	1,88	2,48	—0,60	46,8	— 400	37,7	
23. 11.	17.	1,88	1,03	+0,85	46,4	— 400	37,4	
24. 11.	18.	1,88	1,03	+0,85	45,7	— 700	37,0	
	Sa.:	30,53	21,08	+9,45		—2800		
			+1,4	für Schweiß und Sputum				
			22,48	+8,05				

Tabelle Nr. 9.

Margarethe St. (dieselbe wie Tabelle Nr. 8) bekam am 37. Krankheitstage ihres Typhus, am 17. fieberfreien Tage nach demselben, ein Rezidiv. Im Harn viel Eiweiß.

Datum	Krankheitstag	Chlor in der Nahrung g	Chlor in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C	Bemerkung
					46,2			
15. 12.	3.	1,88	2,30	—0,42	46,2	∓ 0	38,8	
16. 12.	4.	1,88	1,52	+0,36	46,0	— 200	38,9	
	Sa.:	3,76	3,82	—0,06		— 200		
17. 12.	5.	7,88	1,94	+ 5,94	46,5	+ 500	38,8	10 g Salz
18. 18.	6.	7,88	4,30	+ 3,58	45,8	— 700	38,7	dto.
19. 12.	7.	2,24	4,61	— 2,37	44,6	—1200	38,6	
20. 12.	8.	2,24	1,58	+ 0,66	44,1	— 500	37,8	
21. 22.	9.	2,24	1,03	+ 1,21	43,7	— 400	37,8	
22. 12.	10.	2,24	0,67	+ 1,57	43,6	— 100	37,0	
	Sa.:	24,72	14,13	+10,59		—2400		
			+1,2	für Schweiß und Sputum				
			15,33	+ 9.39				

Tabelle Nr. 10.

Lina Sch., Bauerstochter, 11 Jahre alt, mager, Typhusrezidiv.

Datum	Krankheitstag	Chlor in der Nahrung g	Chlor in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C	Bemerkung
					28,5			
1. 11.	2.	1,21	0,30	+0,91	27,9	—600	38,1	
2. 11.	3.	1,21	0,67	+0,54	27,6	—300	37,6	
3. 11.	4.	1,15	0,37	+0,78	27,6	∓0	37,5	
	Sa.:	3,57	1,34	+2,23		—900		
4. 11.	5.	5,69	2,36	+3,33	27,8	+200	37,6	8 g Salz
5. 11.	6.	4,12	3,58	+0,54	28,2	+400	38,3	5 g do.
6. 11.	7.	4,24	4,24	∓ 0	27,7	—500	37,1	5 g do.
7. 11.	8.	1,21	3,03	—1,82	27,4	—300	37,1	
8. 11.	9.	1,21	1,21	∓ 0	27,4	∓0	36,9	
9. 11.	10.	1,15	0,67	+0,48	27,4	∓0	36,7	
	Sa.:	17,62	15,09	+2,53		—200		
		+	1,20	für Schweiß und Sputum				
			16,29	+1.33				

Tabelle Nr. 11.

Jakob K., Ziegelarbeiter, 32 Jahre alt, sehr groß, sehr kräftig. Sehr schwerer Typhus. Am 15. Krankheitstage gestorben.

Datum	Krankheitstag	Chlor in der Nahrung g	Chlor in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Temp. (Achsel) °C	Bemerkung
					67,4			
5. 12.	8.	1,88	3,03	—1,15	66,3	—1100	39,9	
6. 12.	9.	1,82	1,21	+0,61	65,3	—1000	39,8	
7. 12.	10.	1,88	1,33	+0,55	63,8	—1500	39,8	
	Sa.:	5,58	5,57	+0,01		—3600		
8. 12.	11.	7,33	0,61	+6,72	63,4	— 400	39,8	10 g Salz
9. 12.	12.	7,51	1,27	+6,24	62,4	—1000	39,4	do.
10. 12.	13.	7,51	1,09	+6,42	62,5	+ 100	39,5	do.
	Sa.:	22,35	2,97	+19,38		—1300		
			+ 0,6	für Schweiß und Sputum				
			3,57	+18,81				

Tabelle Nr. 12.

Sophie F., Fabrikarbeiterin, 21 Jahre alt, mittelgroß, dick, Leichte Hysterie.

Datum	Cl in der Nahrung g	Cl in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht kg	Differenz g	Achseltemp. (Mittel) °C	Bemerkung
1905				54,5			
23. 2.	1,88	2,42	—0,54	54,1	—400	normal	
24. 2.	1,88	2,12	—0,24	53,9	—200		
Sa.:	3,76	4,54	—0,78		—600		
26. 2.	7,69	2,42	+5,27	54,3	+400		10 g NaCl z. Kost
26. 2.	7,69	6,24	+1,45	54,3	∓0		do.
28. 2.	1,88	5,76	—3,88	53,7	—600		
28. 2.	1,88	2,67	—0,79	53,4	—300		
28. 2.	1,88	2,30	—0,42	53,2	—200		
Sa.:	21,02	19,39	+1,63		—700		
		+1,0	für Schweiß				
	21,02	20,39	+0,63				

Tabelle Nr. 13.

Marie K., Dienstmädchen, 18 Jahre alt, groß, kräftig. Geringe Spitzentuberkulose ohne Fieber und ohne Störung des Allgemeinbefindens.

Datum	Cl in der Nahrung g	Cl in Harn und Kot g	Differenz g	Körpergewicht g	Differenz g	Achseltemp. (Mittel) °C	Bemerkung
1905							
22. 2.	1,88	6,97	—5,09	68,2		normal	
23. 2.	1,88	4,73	—2,85	67,5	— 700		
24. 2.	1,94	3,40	—1,46	67,2	— 300		
Sa.:	5,70	15,10	—9,40		—1000		
25. 2.	7,69	2,48	+5,21	67,7	+500		10 g NaCl z. Kost
26. 2.	7,69	5,21	+2,48	67,4	—300		dto.
27. 2.	1,88	3,82	—1,94	67,2	—200		
28. 2.	1,88	3,21	—1,33	66,7	—500		
29. 2.	1,94	2,61	—0,67	66,4	—300		
Sa.:	21,08	17,33	+3,75		—800		
		+1,0	für Schweiß				
	21,08	18,33	+2,75				

IX.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität Prag.

Über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus.

Von

Dr. Wilhelm Wiechowski, Assistenten am Institute.

I.

Es ist eine allgemeine Erfahrung, daß sich verschiedene Tierspezies insbesondere auch verschiedene Säugetierarten pharmakologisch nicht gleichwertig verhalten, sowohl was die Wirkung als auch was das Schicksal der „Gifte" im lebenden Organismus anlangt. Zur Gewinnung richtiger chemotherapeutischer Gesichtspunkte für den Menschen ist es daher oft nötig, in Würdigung dieser Erkenntnis die im Tierexperiment erhobenen Tatsachen auf ihre Gültigkeit für die menschliche Pathologie besonders zu prüfen. An diesem Punkte sind Studien angelangt, deren Ziel die Schaffung einer pharmakologischen Grundlage zur Gichttherapie ist. Meine diesbezüglichen Untersuchungen haben durch die mit aller Sicherheit erfolgte Feststellung des Schicksales der Harnsäure im Organismus von Kaninchen und Hunden (nnd das gleiche gilt mit großer Wahrscheinlichkeit auch für Katzen, Affen und Rinder) einen vorläufigen Abschluß gefunden[1]: Die genannten Tiere und ihre wirksamen Organe oxydieren in ihnen vorhandene (eingebrachte oder intermediär entstandene) Harnsäure im allgemeinen q u a n t i t a t i v zu A l l a n t o i n, welches als unangreifbares Endprodukt des Purinstoffwechsels im Harne ausgeschieden wird, und eliminieren daneben im Verhältnis nur wenig oder auch gar keine Harnsäure, welche hier als der Zersetzung entgangenes Produkt anzusehen ist.

Dieses für die genannten Spezies charakteristische Harnbild: viel Allantoin (und zwar bei purinfreier Diät in einer für das Individuum kennzeichnenden konstanten 24 h-Menge) neben wenig Harn-

1) Hofmeisters Beiträge IX. 1907 S. 295 und XI. 1908 S. 109.

säure, zeigte sich nun bemerkenswerter Weise beim Menschen in das gerade Gegenteil verkehrt: viel Harnsäure (in einer bei purinfreier Diät für das Individuum konstanten Tagesmenge) und kein oder möglicher Weise nur Spuren von Allantoin. Da hiemit, wenn nicht ein wesentlicher so doch durchgreifender Unterschied im Verhalten gegen Harnsäure zwischen dem Menschen und den übrigen Säugetierarten festgestellt war, wurde es notwendig, das Schicksal der Harnsäure im menschlichen Organismus von neuem einem systematischen Studium zu unterwerfen, zumal das hierüber vorliegende Versuchsmaterial spärlich, nicht übereinstimmend ist, und insbesondere über die Natur des allenthalben besprochenen Zersetzungsproduktes der Harnsäure im Menschen die widersprechendsten Vermutungen geäußert worden sind. Kann doch nur die Kenntnis des physiologischen Verhaltens hier wie überall die Grundlage für pharmakologisch-therapeutische bezw. pathologische Studien bilden.

Im Anschluß an die beim Tier ermittelten Tatsachen und den dort mit Erfolg beschrittenen Untersuchungsgang habe ich folgende Fragen einem weiteren Studium zugrunde gelegt.

1. Enthält der Menschenharn Allantoin und welches ist das Schicksal des Allantoins im menschlichen Körper?

2. In welcher Weise verändern überlebende menschliche Organe zugesetzte Harnsäure?

3. In welchem Umfange scheidet der Mensch subkutan eingeführte Harnsäure aus?

II.

Über das Vorkommen von Allantoin im Menschenharn werden in den Lehrbüchern gewöhnlich die älteren Angaben von Gusserow[1]) und Pouchet[2]) zitiert. Gusserow berichtet in der erwähnten Abhandlung, daß er aus dem Harne von Schwangeren (5 Liter) aber auch von Männern nach einer Methode von Hoppe-Seyler Kristalle isoliert habe, welche beim Kochen mit Lauge Ammoniak und Oxalsäure lieferten und die er deshalb als Allantoin ansieht. Pouchet schreibt höchst summarisch, daß im Harne, der durch $BaCl_2$ von Harnsäure befreit und mit Kupferacetat gefällt worden ist, durch Silbernitrat und überschüssiges (!) Ammoniak neben Carnin auch Allantoin gefällt und durch Alkohol von jenem getrennt werden könne und daß er dieses in deutlichen (assez notable) Mengen bei einem Falle von Diabetes insipidus und einem Falle von konvulsivischer

1) Arch. f. Gyn. 3 (1871) S. 269.

2) Contrib. à la connaiss. des mat. extr. de l'urine, Paris 1880 S. 28 und 37.

Hysterie gefunden habe. Das Ausgangsmaterial betrug mindestens 20—30 Liter. Auch bestätigt Pouchet die Befunde Gusserows und erwähnt auch einen sonst öfter angeführten von Schotin (kein Zitat), wonach im Menschenharne nach dem Genusse von großen Tanninmengen reichlich Allantoin vorkommen soll. Auf welche Befunde sich die oft gemachte Angabe stützt, daß menschliches Fruchtwasser und der Harn von Säuglingen in den ersten 8 Lebenstagen Allantoin enthalten, (auch Pouchet notiert diese Nachricht) habe ich nicht ausfindig machen können; bei Gusserow findet sie sich nicht.

In neuerer Zeit wurden zwei neue Methoden der Allantoinbestimmung im Harne angegeben und auf Menschenharn angewandt, welche beide das Allantoin als Silberverbindung isolieren, aber eine verschiedene Reinigung des Harnes vorausschicken: von O. Löwi[1]) und von Poduschka[2]). Löwi fand mit seiner Methode den Menschenharn allantoinfrei, Poduschka dagegen erhielt stets möglicherweise auf Allantoin zu beziehende Werte; es blieb aber unsicher, ob es sich wirklich um das Vorhandensein von Allantoin handle, da bloß der N-Gehalt der Silberniederschläge bestimmt wurde, die Reindarstellung des Allantoins aber aus den Niederschlägen nicht gelang. In letzter Zeit bestimmte W. Pfeiffer[3]) in Versuchen, die zu anderem Zwecke ausgeführt wurden, Allantoin im eigenen Harne nach O. Löwi und führt in 3 Versuchen die enormen Mengen von 1,1—2,4, 1,97—1,4 und 0,6—1,7 Allantoin in der 24h-Harnmenge an. Auch hier wurde bloß der N-Gehalt der Silberniederschläge bestimmt und keine Darstellung des Allantoins vorgenommen. — Mit ihren betreffenden Methoden fanden außerdem Löwi und Poduschka in Übereinstimmung mit Minkowski nur einen Teil des per os aufgenommenen Allantoins im eigenen Harne wieder. Das ist im wesentlichen Alles, was über den Gegenstand der ersten Frage in der Literatur niedergelegt ist; darnach ist das Vorkommen von Allantoin im Menschenharne unsicher und das Verhalten von im menschlichen Organismus zirkulierendem Allantoin nicht aufgeklärt, da hierüber bloß Versuche mit subkutaner Allantoininjektion einwandfrei entscheiden können.

In einer früheren Mitteilung[4]), die die analogen Verhältnisse beim Tiere betraf, habe ich eine Methode beschrieben, die es ermöglicht, Allantoin aus Harn quantitativ analysenrein abzuscheiden.

---

1) dieses Arch. 44 1900 1.
2) ebenda 44 1900 S. 59.
3) Vers. üb. Harnsäuresynth. etc. Hofmeisters Beiträge X 1907 S. 324.
4) Hofmeisters Beiträge XI (1908) S. 109.

Es ist für diesen Gegenstand nicht eindringlich genug zu fordern, daß nur bei tatsächlicher Darstellung reinen Allantoins der Beweis für dessen Vorhandensein als erbracht anzusehen ist, da es keine eindeutige Allantoinreaktion gibt und sowohl Silber- als Quecksilberfällungen selbst in Flüssigkeiten, welche anderweitig (insbesondere auch mit Phosphorwolframsäure) gar nicht mehr zu reagieren scheinen, auch bei sicherer Abwesenheit von Allantoin positiv ausfallen können. Die erwähnte Methode beruht darauf, daß aus chlor- und ammoniakfreiem Harne, der außerdem mit Phosphorwolframsäure und Bleiessig völlig ausgefällt und soweit verdünnt ist, daß die Harnstoffkonzentration nicht mehr als 1 Proz. ausmacht, das Allantoin durch Hg-acetat bei Gegenwart von viel Na-acetat gefällt wird. Nach dem Zersetzen der gewaschenen Fällung mit H_2S kristallisiert das Allantoin beim Einengen sofort aus und ist eventuell nach einmaligem Umkristallisieren analysenrein. Beim Tierharne zeigte sich, daß keine anderen Substanzen in in Betracht kommenden Mengen mit gefällt werden, denn aus dem N-Gehalte der Niederschläge wurde dieselbe Allantoinmenge berechnet, welche die Wägung des reinen Allantoins einer gleich behandelten Parallelprobe ergab. In derselben Weise behandelter Menschenharn reagiert nun mit Hg-acetat zunächst nicht, nach verschieden langer Zeit zeigt sich jedoch eine geringe hauchartige Trübung, die sich nach 1—2tägigem Stehen als geringfügiger, flockiger Niederschlag klar absetzt. — Aus diesem Niederschlage ließ sich nach dem Zersetzen niemals Allantoin gewinnen, wiewohl die Substanzmengen oft mehrere Milligramme bis 1 Centigramm wogen und reichlich N-enthielten. Schon durch die ganze Art der Fällung und die durchaus nicht für Allantoin stimmenden N-werte war es übrigens klar, daß es sich zum überwiegenden Teile um etwas anderes als Allantoin handeln müsse. Bei der Kleinheit der zur Analye kommenden Substanzmengen konnte allerdings dem Ausfalle der N-Bestimmung keine ausschlaggebende Bedeutung beigemessen werden; umsomehr aber bewies der Umstand, daß selbst kleine Mengen zugesetzten Allantoins rein wiedergefunden werden konnten, daß die normale Fällung jedenfalls nur sehr geringe Allantoinmengen enthalten konnte.

Versuch 1. 18. V. 07.

100 ccm Menschenharn + 0,01 Allantoin (Merck): wiedergefunden nach der l. c. beschriebenen Methode (im weiteren stets als Methode I bezeichnet) nach dem Kochen mit Tierkohle (nur bei kleinen Mengen anwendbar) **0,012** gut kristallisiertes Allantoin.

Dieser sowie die beiden folgenden Versuche beweisen übrigens, daß die Allantoinfällung nach dieser Methode auch im Menschenharne quantitativ erfolgt.

Versuch 2. 28. III. 08.

Je 100 ccm Endfiltrat (von Menschenharn nach Durchführung von Methode I erhalten) werden a) direkt b) nach Zusatz von 10 ccm einer Allantoinlösung vom N-Gehalte = 8,2 ccm $\frac{n}{10}$ HCl gefällt und in den gewaschenen Niederschlägen der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt.

a) ergab N = 1,4 $\frac{n}{10}$ HCl b) ergab N = 10,8 $\frac{n}{10}$ HCl

daher: zugesetzt: 8,25 $\frac{n}{10}$ HCl

wiedergef.: 9,4 $\frac{n}{10}$ HCl

Versuch 3. 26. XI. 07.

Von der Tagesmenge Menschenharn = 2000 ccm werden 200 nach Methode I behandelt. Vom Endfiltrate entsprechen 100 ccm = 54,4 ccm Harn. Mit fallenden Mengen Allantoinlösung versetzt zeigte dieses Filtrat nach Zusatz des Reagens im Vergleich zu den gleichen in Wasser angestellten Proben folgendes Verhalten: (die Stärke der Reaktion ist durch eine entsprechende Anzahl von + geschätzt)

	ccm Allantoin Lösung 0,05 %	ccm Wasser bezw. Harnfiltrat	Reaktion nach Zusatz von wenigen Tropfen Reagens			
			Wasser		Harnfiltrat	
			sofort	nach 14 Std.	sofort	nach 14 Std.
1	1,0	4,0	+++	flockig abgesetzt	+++	flockig abgesetzt
2	0,5	4,5	++		+	
3	0,2	4,8	+		+	
4	0,1	4,9	+		Spur	
5	0,0	5,0	θ		nach einiger Zeit Spürchen	

Von Probe 2 ab erfolgte die Fällung im Harnfiltrate deutlich langsamer als in Wasser.

Die Methode läßt also auch im Menschenharne alles vorhandene Allantoin wiederfinden, dieses wird aber nicht rein sondern mit anderen Substanzen verunreinigt niedergeschlagen, ist jedoch Allantoin auch in geringen Mengen vorhanden, so läßt es sich durch Kristallisation isolieren. Hiernach sind die folgenden Versuche zu beurteilen, in denen ich mir Allantoin [1]) subcutan und per os zuführte.

1) Das verwendete Allantoin (Merck) hatte den F. P. 230° und den theore-N-Gehalt. Die Injektionen waren nicht schmerzhaft und von keinen patholog. Erscheinungen gefolgt.

Versuch 4. 23. V. 07.

Versuchsperson Verfasser (34 Jahre alt, gesund) 4 h 45 p. m. 0,45 Allantoin in 11 ccm subcutan. Harn bis 24. V. 1 h 30 a. m. (= 10 h) 1280 ccm. 110 nach Methode I verarbeitet. Es entsteht im Endvolumen von 150 ccm (= 48 Harn) nach Reagens-Zusatz sofort Fällung. Hieraus werden unter Kochen mit Tierkohle 0,0068 farblose Kristalle isoliert (= 0,29 Allantoin im Gesamtharn). Aus dem N-Gehalt des Niederschlages einer Parallelprobe berechnet sich der höhere Allantoingehalt von 0,34. Der Harn der nächsten 4—5 h enthält noch Allantoin und und zwar nach dem N-Gehalte des Niederschlages 0,095. Bei Berücksichtigung bloß der N-Analysen wurden also ausgeschieden in toto 0,435, hievon ist aber der normale Gehalt an mit Hg-acetat fällbaren N-haltigen Substanzen in Abzug zu bringen, dieser entspricht nach den folgenden Versuchen bei mir ca. 0,1 Allantoin pro 12 h, es verbleiben daher 0,33 als von der injizierten Menge ausgeschiedener Bruchteil: das ist **75,5** Prozent.

Versuch 5. 30. V. 07. Versuchsperson Verfasser.

6 h 15 p. m. 0,34 Allantoin in 24 ccm subkutan. Harn der nächsten 12 h 560 ccm. 100 ccm nach Methode I verarbeitet. Im Endvolum 150 = 37,5 Harn auf Reagenszusatz sofort dichte Fällung, aus deren N-Gehalt sich eine Gesamtausscheidung = 0,28 Allantoin berechnet. Abzüglich der normalen 12 h Ausscheidung = 0,1 (vgl. nächsten Versuch) wurden also von 0,34 sbkt. injizierten Allantoin ausgeschieden 0,18 = **53** Prozent in den ersten 12 h nach der Injektion.

Versuch 6. 25—26. III. 08. Versuchsperson Verfasser.

2000 ccm Harn. 180 ccm nach Methode I verarbeitet. Vom Endfiltrat zweimal je 100 (= 45,3 Harn) gefällt. Erst am nächsten Tag geringer Niederschlag.

a) nach dem N-Gehalte des Niederschlages für Allantoin des Gesamtharnes berechnet: 0,23
b) Nach dem Zersetzen gewogen. Für die Tagesmenge: 0,28
} 0,26 All. im Mittel

1,02 Allantoin (Merck) per os in Lösg.

27. III. 08. 2500 Harn. 270 verarbeitet. Endvolumen 200 und 140 (= 92 und 76,9 Harn). Auf Zusatz des Reagens sofort Fällung.

a) aus dem N-Gehalte des Niederschlages für Allantoin des Gesamtharnes berechnet: 0,57
b) Nach dem Zersetzen gewogen. Für die Tagesmenge: 0,64
} 0,61 All. im Mittel

28. III. 08. 2500 Harn. 360 verarbeitet. Endvolumen 300 und 100 ccm (= 146 und 47 Harn). Auf Reagenszusatz zunächst keine Fällung. Am nächsten Tag geringer Bodensatz.

a) aus dem N-Gehalte des Niederschlages für Allantoin im Gesamtharn berechnet: 0,30.
b) nach dem Zersetzen gewogen. Für die Tagesmenge: 0,21.
} 0,26 im Mittel

Es wurden mithin 0,35 Allantoin d. i.: **34,4** Prozent der per os zugeführten Menge in den nächsten 24 h ausgeschieden.

In den Versuchen 4 und 5 wurde das Allantoin in der Wärme in wenig Wasser gelöst mittels Spritze unter die Haut des Rückens oder des Vorderarmes injiziert; vom Rest der Injektionsflüssigkeit ein abgemessenes Volumen auf gewogener Schale zur Trockene verdampft und gewogen; die Spritze nachher mit Wasser geaicht und hieraus die injizierte Allantoinmenge berechnet. Die Fehler dieses Vorgehens sind nicht unerheblich. In beiden Fällen begann während der Injektion ein Teil des Allantoins auszufallen, zur Rückstandsbestimmung mußte wieder erwärmt und die Volumablesung in der Wärme vorgenommen werden, die Eichung wieder geschah mit Wasser von Zimmertemperatur und zeigte, daß eine exakte Abmessung solcher Volumina mit den verwendeten Spritzen überhaupt nicht möglich ist. Ich habe daher in dem folgenden Versuche eine verdünnte Allantoinlösung von Zimmertemperatur mittels Burette unter die Haut des Oberschenkels genau zugemessen und aus derselben Burette zwei Proben zur N-Analyse der Infusionsflüssigkeit entnommen.

Versuch 7. 1. IV. 08. Versuchsperson Verfasser.

11 h a. m. 40 ccm Allantoinlösg. subkutan = 0,43 Allantoin. (N-Gehalt von je 5 ccm = 13,55 und 13,65 $\frac{n}{10}$ HCl.) Harn der ersten 12 h 1200 ccm. 450 ccm nach Methode I verarbeitet. Endvolumen je 500 (= 148 Harn). Auf Reagenszusatz sofort flockige Fällung.

a) aus dem N-Gehalte des Niederschlages für Allantoin in der Gesamtharnmenge berechnet **0,56**

b) Nach dem Zersetzen gelangen 0,056 fast farbloses schön kristallisiertes Allant. zur Wägung, daraus berechnet sich für die Gesamtharnmenge **0,46**.

Im Mittel aus beiden Bestimmungen wurden also ausgeschieden **0,51**. Nach Abzug der in dem vorigen Versuche bestimmten Normalausscheidung pro 12 h = 0,13 aber bloß 0,38 d. i. **88,3** Prozent der zugeführten Menge von 0,43.

Das in b) erhaltene Allantoin hatte nach einmaligem Umkristallisieren den F. P. 230, verbrannte rückstandslos und reagierte nicht mit P. W. S. und Hg-sulfat in schwefelsaurer Lösg. (s. unten).

Das Resultat dieser Versuche beweist, daß mit der benützten Methode in der Norm nicht — wohl aber nach Zusatz und nach Einführung in den Organismus Allantoin im Menschenharne exakt nachgewiesen werden kann. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit kann man darnach und aus dem Ergebnis der messenden Versuche schließen, daß der normale Harn kein oder nur geringe Mengen Allantoin enthält, daß aber nach subkutaner Injektion der größte

Teil (75,5 Prozent, 53 Prozent und 88,3 Prozent) des eingebrachten Allantoins vom Menschen ausgeschieden wird.

Das Vorhandensein einer Normalfällung, welche nach Wägung und N-Analyse bis 0,3 Allantoin pro die ausmachen kann, ohne daß es gelänge, sie als Allantoin zu identifizieren, macht aber beide Schlüsse höchst unsicher, zumal man über die Konstanz dieser Ausscheidung an den Versuchstagen im unklaren bleibt. Dazu kommt noch, daß infolge des größeren Harnquantums der Allantoinnachweis im Menschenharn an Empfindlichkeit einbüßt, und die voraussichtlichen methodischen Fehler nach der folgenden Überlegung nicht unbeträchtlich sind. In Versuch 3 zeigte das Reagens eben noch bei Probe 3, welche einem Allantoingehalt von 0,001 Prozent entspricht das Vorhandensein von Allantoin an, eine halb so konzentrierte Lösung wird nicht mehr gefällt, das heißt: pro 100 Volumen entgehen 0,0005 Allantoin der Fällung. In diesem Falle betrug die Harnverdünnung 54,4:100, die Tagesmenge von 2000 war also auf 3676 ccm verdünnt und es konnten somit mindestens 0,018 Allantoin von der Gesamtausscheidung dem Nachweise entgehen. Dazu kommen noch die Wäge- bezw. Titrationsfehler, welche beim Menschenharn, wo man für gewöhnlich nicht vielmehr als $1/30$ des Gesamtvolumens zur Fällung bringen kann, ebenfalls zu berücksichtigen sind. Titrationsdifferenzen von 0,1 $\frac{n}{10}$ HCl und Wägedifferenzen von 0,0002 bis 0,0004 bedeuten unter diesen Umständen Fehler von rund 0,012 Allantoin pro Tagesmenge. Beide Fehler addieren sich, so daß man im besten Falle mit Fehlern von $\pm$ 0,03 Allantoin pro 24^h Harnmenge zu rechnen hat, das ist in Anbetracht dessen, daß sich die 24^h endogene Purinkörperausscheidung des Menschen nur in den Dezigrammen bewegt, sicher sehr viel. — Ich habe daher neuerdings versucht, den Gesamtharn zur Darstellung des Allantoins heranzuziehen, und die Fällung in kleinem Volumen vorzunehmen, wodurch die genannten Fehler ausgeschaltet wären, und andererseits die Möglichkeit gegeben war, die Natur der Normalausscheidung aufzuklären. Durch einfache Konzentrierung des Harnes ist dieses nicht zu erreichen, da die Allantoinfällung nur in verdünnten Harnstofflösungen vollständig ist, dagegen führte eine fraktionierte Fällung des Harnes mit Mercurinitrat zum Ziele. Es zeigte sich, daß bei sukzessivem Zusatze von Mercurinitrat das gesamte Allantoin bezw. alle unter denselben Bedingungen wie dieses mit verdünntem Hg-acetat und Natriumacetat fällbaren Substanzen des Harnes in der ersten Fällung niedergeschlagen werden, während die späteren nichts mehr

davon enthalten. Für die Mercurinitratfällung des Allantoins gelten dieselben Grundsätze wie für die Fällung mit Hg-acetat d. h. der Harn muß insbesondere chlorfrei und NH_3-frei und darf nicht zu konzentriert sein. — Nach mehreren Versuchen hat sich folgendes Verfahren bewährt: Die gesamte zur Verfügung stehende Harnmenge wird bei schwach saurer Reaktion zum dünnen Syrup auf dem Wasserbade eingeengt und hierauf zur Entfernung des Ammoniaks mit viel MgO verrührt, mit dem mehrfachen Volumen Alkohol versetzt, vom Unlöslichen abgenutscht, mit Alkohol nachgewaschen und das Filtrat auf dem Wasserbade bis fast zur Trockene eingedampft. Hiebei wird fast alles NH_3 entfernt, die anfangs alkalische Flüssigkeit wird schließlich neutral (bis schwach sauer). Der in wenig Wasser gelöste Rückstand wird mit Mercuronitrat unter Vermeidung eines zu großen Überschusses gefällt und der massenhafte Niederschlag abfiltriert und sorgfältig gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden hierauf mit H_2S behandelt, das abfiltrierte Hg_2S ausgewaschen, Filtrat und Waschung durch einen Luftstrom von überschüssigem H_2S befreit und mit chlorfreier Karbonatlösung genau neutralisiert. In dieser Flüssigkeit erzeugt man unter steter Neutralisation mit Sodalösung einen ausgiebigen Niederschlag durch Mercurinitratlösung ohne jedoch bei weitem völlig auszufällen. Dieser wird nach dem klaren Absitzen quantitativ auf einem großen glatten Filter gesammelt und einigemale, eventuell bis zur beginnenden colloidalen Lösung gewaschen, samt Filter dann in einem Becherglase mit Wasser zu einem dünnen Brei angerührt und durch H_2S zersetzt, während das Filtrat samt Waschwasser noch ein zweitesmal, wieder aber nur partiell, ausgefällt wird. Mit diesem Niederschlage verfährt man wie mit dem ersten. Nach dem Zersetzen engt man unter Zufügen von Baryumcarbonat ein und wiederholt die Behandlung mit MgO und Alkohol zur Entfernuug etwa noch vorhandenen NH_3, welches die Fällung des Allantoins stören würde. Schließlich wird der Rückstand in wenig Wasser gelöst und nun ganz wie bei Methode I verfahren, d. h. mit Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure und hierauf mit Bleiessig ausgefällt. Man braucht nur wenig P.W.S., es entsteht aber ein mächtiger Niederschlag, ein Beweis, daß die Fällung mit Mercuronitrat nicht ausreicht, um den Harn von allem mit P.W.S. Fällbaren zu befreien. Der Niederschlag wird mit verd. P.W.S.—H_2SO_4 gewaschen, Filtrat und Waschwasser mit Bleioxyd neutralisiert und mit wenig Bleiessig völlig gefällt, wiederum filtriert und gewaschen, das Filtrat mit H_2S entbleit und der H_2S entfernt. Es resultieren schließlich etwa 100 cm einer farblosen Flüssigkeit,

welche nach Neutralisation der freien Essigsäure durch Cl-freie Sodalösung mit 0,5 Prozent Hg-acetat in 20—30 Prozent Na-acetat-Lösung versetzt werden. Hiebei erhielt ich in allen Harnen von Erwachsenen (dreimal je die 24^h Menge eignen Harnes; einmal ein Liter im Laboratorium von verschiedenen Personen gesammelter Mischharn; je eine Tagesmenge einer Wöchnerin und einer Schwangeren) sofort ausgiebige Fällung; während im Säuglingsharn auch nicht die geringste Trübung auftrat (einmal 200 g von einem 1 ½ Monate alten Brustkinde, einmal der Gesamtharn des ersten Lebenstages), ebensowenig erhielt ich eine Fällung in den von zwei Geburten stammenden, vereinigten Fruchtwässern, die nach der gleichen Methode behandelt worden waren. — Die zweite Fällung mit Mercurinitrat lieferte stets Flüssigkeiten, die mit dem Reagens nicht fällbar waren. Da unter diesen Umständen das gesamte etwa vorhandene Allantoin bei der ersten Fällung mit Mercurinitrat niedergeschlagen sein mußte (und die Analyse allantoinhaltiger Harne zeigte dies auch) so beweist dieses Resultat, daß im Fruchtwasser und Säuglingsharn kein Allantoin vorhanden war. Die aus dem normalen Harne Erwachsener erhaltenen Quecksilber-acetatniederschläge wurden nun nach sorgfältigem Waschen mit H_2S zerlegt und hierauf zur völligen Ausflockung des HgS zur Trockene eingedampft, der Rückstand mehrmals mit heißem Wasser behandelt und die filtrierte Lösung schließlich wieder zur Trockene verdampft. Es hinterblieben dunkelbraune lackartige Rückstände im Gewichte von mehreren Centigrammen, welche mit wenig Wasser befeuchtet eine Neigung zu krystallisieren zeigten. In wenig Wasser gelöst reagierten diese Rückstände aber noch sehr stark mit P.W.S., trotzdem der Hg-acetatfällung eine solche mit P.W.S. vorausgegangen war. Es zeigte sich im weiteren Verlaufe der Versuche, daß es überhaupt auch im kleinsten Volumen sehr schwer ist alles durch P.W.S. Fällbare zu entfernen, weil beim Auswaschen der Niederschläge immer wieder etwas in Lösung geht und die Fällung niemals vollständig zu erzielen ist. Es mußte also die Fällung mit P.W.S., die Entfernung dieser und neuerliche Fällung mit Hg-acetat etc. öfter wiederholt werden, bis ich schließlich zu einem Produkte gelangte, welches nicht mehr mit P.W.S. reagierte. Die ursprünglich erhaltenen Rückstände reagieren übrigens auch mit einer dem Denigéschen Reagens analogen Flüssigkeit. Versetzt man den in möglichst wenig Wasser gelösten Rückstand mit einer Lösung von Hg-sulfat (Schuchardt) in 8 % H_2SO_4 1 : 30, so entsteht eine gelbe bis braune flockige Fällung. Mit diesem Reagens entstehen in Allantoinlösungen (auch

konc.) keine Fällungen. Es ist zweckmäßig diese Fällung mit der P.W.S. Fällung alternieren zu lassen und im Filtrate von der ersteren direkt nach Entfernung des Hg und Neutralisieren, mit Hg-acetat zu fällen, den Niederschlag zu zersetzen und die Flüssigkeit noch einmal mit P.W.S. zu prüfen.[1]) Durch dieses abwechselnde Fällen gelangte ich schließlich zu geringen, farblosen Substanzmengen, welche nicht mehr mit P.W.S. und auch nicht mit Hg-sulfat in Schwefelsäure reagierten, wohl aber durch Hg-acetat und Na-acetat (auch Ag-nitrat und wenig NH_3) weißflockig niedergeschlagen wurden. Trotz peinlich genau quantitativem Arbeiten erhielt ich aus normalen Harnen im Maximum nur Mengen von 2—5 mg pro die, welche zwar Neigung zu kristallisieren zeigten, aber wegen ihrer Geringfügigkeit keine Identifizierung gestatteten; auch die ursprünglich geplante Behandlung nach Pflüger-Schöndorf, wobei Allantoin-N durch Erhitzen mit Phosphorsäure auf 150° als NH_3 hätte erhalten werden müssen, bot bei so kleinen Substanzmengen keine Aussicht auf Erfolg. Nur der erwähnte Schwangeren-Harn schien etwas erheblichere Mengen zu enthalten. Leider ging gerade diese Probe während der P.W.S.-Fällungen verloren und konnte bis jetzt nicht wiederholt werden. Für den normalen Menschenharn aber ist damit gezeigt, daß in der Tagesmenge höchstens Milligramme Allantoin vorkommen; ob es überhaupt darin vorhanden ist, wird sich nur bei Inarbeitnahme großer Harnmengen nach dem mitgeteilten Verfahren ermitteln lassen. Solche geringe Quantitäten dürften praktisch für die gestellte Frage bedeutungslos sein und müssen es auch für die nach der beschriebenen Methode ausgeführte Allantoinbestimmung in allantoinhaltigen Menschenharnen sein. Ich habe daher von dem in Versuch 7 erhaltenen Harn (Allantoin subkutan) zweimal je 200 ccm auch nach dieser Methode II verarbeitet. Jedesmal erhielt ich aus der ersten Mer-

1) Das Vorhandensein von Sulfat hindert nicht, wie ich früher vermutet habe, die Hg-acetatfällung des Allantoins, im Gegenteile fällen von H_2SO_4 sauere Hg-sulfat-Lösung Allantoin partiell aus, wenn nicht zuviel freie Säure vorhanden ist. Allerdings sind diese Fällungen im Überschuß des Zusatzes ziemlich leicht löslich. — Die obenstehenden Beobachtungen über die Schwierigkeit der völligen Ausfällung mit P.W.S. erklären die Ungenauigkeit der Resultate von Methode I im Menschenharn. Andererseits hat es sich auch gezeigt, daß die nach I erzielten Hg-Niederschläge nach dem Zersetzen Filtrate liefern, die deutlich mit 3 Proz. Mercurisulfatlösung in 8 Proz. H_2SO_4 reagieren. Auch die Unmöglichkeit durch P.W.S. das ganze NH_3 zu entfernen, trägt an den schlechten Resultaten der N-Analysen schuld, da Ammonsalze noch in größter Verdünnung mit Hg-acetat und Na-acetat unter Niederschlagsbildung reagieren.

curinitratfraktion sofort eine reichliche Allantoinkristallisation; die Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser auf der Saugpumpe gewaschen und bei 100° getrocknet: sie wogen 0,0534 verbrannten rückstandslos, F. P. 230°, ihre Lösung blieb mit P.W.S. sowie auch mit Hg-sulfat in H_2SO_4 völlig klar. Das gewonnene Allantoin war also rein. Auf die gesamte Harnmenge von 1200 berechnet ergibt sich demnach auch nach dieser Methode eine Ausscheidung von 0,32 d i. 74,4 Prozent der subkutan zugeführten Menge von 0,43. Mit der Mutterlauge, welche die mit P.W.S. und Hg-sulfat fällbaren Verunreinigungen enthielt, gingen natürlich kleine Allantoinmengen verloren. Auch der Harn der nächsten 12^h enthielt noch geringe Mengen Allantoin. Unter diesen Umständen lege ich auf diesen nach allen Richtungen gelungenen Versuch das Hauptgewicht und glaube schließen zu dürfen, daß der Mensch wie die anderen Säuger zirkulierendes Allantoin zum überwiegenden Teile unverändert ausscheide.

Da aber der normale Harn bestenfalls nur Allantoinspuren enthält, so ist auch der Schluß gerechtfertigt, daß der Mensch in der Norm keine praktisch in Betracht kommenden Allantoinmengen intermediär bildet. Wenn also in Zirkulation befindliche Harnsäure vom Menschen in irgend erheblichem Maße zersetzt wird, so muß dies auf einem Wege geschehen, der nicht zu Allantoinbildung führt [1]). Der Zersetzungstypus müßte im innersten Wesen von dem verschieden sein, der bei den übrigen Säugetieren zu Recht besteht.

III.

Am meisten Hoffnung, den Zersetzungstypus der Harnsäure im Menschen festzustellen, war vorhanden bei Einhaltung des Untersuchungsganges, der sich für den gleichen Zweck beim Tier bewährt hatte. Ich habe gezeigt, daß sich tierische Organe bei quantitativer Erhaltung ihrer fermentativen Potenzen von Extraktivstoffen so völlig befreien lassen, daß man bei Fermentversuchen nach Entfernung der

1) In dieser Beziehung bietet der letzterwähnte Versuch auch recht anschauliche Zahlenverhältnisse. Ich scheide bei meiner gewöhnlichen Kostordnung (s. w. u. Versuch 13) rund 0,5 $\overline{U}$ aus. Nach Burian u. Schur würde dies einer intermediären $\overline{U}$-Menge von 1,0 entsprechen (der „Integrativfaktor“ für den Menschen soll = 2 sein) 0,5 $\overline{U}$ verfallen also der Zersetzung, verliefe dieselbe wie beim Tier, so müßten daraus 0,47 Allantoin entstehen. Ich scheide nun, wenn überhaupt nur 0,005 Allantoin pro die aus, führe ich aber 0,43 Allantoin in die Zirkulation ein, so finde ich an 90 Proz. davon unverändert im Harne wieder.

Eiweißkörper den zugesetzten Stoff und seine Abbauprodukte in so gut wie reiner wässeriger Lösung vor sich hat. In dieser Weise hoffte ich auch die Produkte der Harnsäurezersetzung durch menschliche Organe mühelos feststellen zu können, wie es mir bei der Hundeleber und Rinderniere gelungen war. Wiewohl ich nun Dank dem überaus liebenswürdigen Entgegenkommen des hiesigen pathologisch-anatomischen Institutes — wofür ich auch an dieser Stelle den Herren Prof. Dr. Kretz und Doz. Dr. C. Helly meinen ergebensten Dank ausspreche — über ein geradezu ausgezeichnetes und reichliches Material zu verfügen hatte, habe ich niemals eine irgend erhebliche Harnsäurezersetzung durch überlebende menschliche Organe beobachten können. Die Organe, die sämtlich makroskopisch keine pathologischen Veränderungen darboten, gelangten stets noch lebenswarm (2, 3 und 5 Stunden, bei dem Falle der Perforation, Versuch 11, unmittelbar nach dem Exitus) zu den Versuchen. Die Harnsäure wurde stets als Natrium uricum (Schuchardt) in verdünnter wässeriger, frisch bereiteter Lösung zugesetzt, als Antisepticum reichlich Toluol zugefügt und die Proben in höchstens zur Hälfte gefüllten Einliterflaschen 4^h bei 40^0 geschüttelt. Hierauf wurde mit Essigsäure angesäuert, durch Aufkochen enteiweißt und die Coagula etwa 10 mal noch mit reichlichen Mengen Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden nach Ludwig—Salkowski auf Harnsäure verarbeitet. Diese wurde auf aschefreien Filtern gewogen und hierauf zur Reinheitsprüfung noch stets ihr N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt, welcher immer die aus dem Gewichte berechnete Größe aufwies. — Der Gehalt der zugesetzten Uratlösung wurde immer besonders bestimmt und meist aufgekochte Kontrollproben mit derselben Uratlösung gleichzeitig schütteln gelassen.

Versuch 8.

13. IV. 08. ♀ Leiche. Exitus 5^h a. m. Sektion 10^h a. m. patholog.-anatom. Diagnose: Sepsis puerperalis. Die Leber, welche makroskopisch keine Veränderung zeigt, wird noch warm in Arbeit genommen, in der Fleischhackmaschine zerkleinert, durch ein feines Sieb gepreßt und mit dem gleichen Gewicht physiolog. Salzlösung versetzt. Je 200 g dieser Emulsion (= 100 g frische Leber) a) nativ b) nach 10′ langem Kochen werden mit 100 ccm Harnsäurelösung (Natrium uricum Schuchardt) und reichlich Tolul 4^h bei 40^0 geschüttelt.

Harnsäure zugesetzt		0,19
wiedergef. a)	(nativ)	0,21
b)	(gekocht)	0,16

Versuch 9.

16. IV. 08. Leiche eines 84 j. ♂. Exitus 9^h a. m. Sektion 11^h a. m. Patholog-anatom. Diagnose: Arteriosklerosis, Bronchitis diffusa. Leber und Nieren makroskopisch ohne patholog. Veränderungen. Leber und Niere werden mit Salzlösung blutfrei gespült, fein zerkleinert und je 40 g mit einer Lösung von harnsaurem Natrium und Toluol 4^h bei 40^0 geschüttelt.

Harnsäure zugesetzt		0,17
wiedergef.:	Leber	0,18
	Niere	0,14

Versuch 10.

18. IV. 08. Leiche eines 35 ♂. Plötzlicher Exitus 8^h a. m. Sektion 11^h a. m. Pathol.-anatom. Diagnose: Tumor pontis. Milz, Leber, Niere, makroskopisch normal, werden mit physiolog. Salzlösung blutfrei gespült. 20 g Milz, 30 g Leber und 30 g Niere werden wie in Vers. 1 u. 2 mit harnsaurem Natr., 30 g Leber ohne diesen Zusatz, alle Proben außerdem mit Toluol 4^h bei 40^0 geschüttelt.

Harnsäure zugesetzt		0,081	
wiedergef.:	Milz	0,069	
	Leber	0,069	ohne Zusatz 0,00
	Niere	0,070	

Versuch 11.

7. V. 08. Leiche eines ♀ ausgetragenen Kindes; am Ende der Schwangerschaft lebend perforiert, unmittelbar nach der Extraktion in Arbeit genommen. Die Leber wird blutfrei gespült, die beiden Nieren nicht. Die Leber wird in 3 Teile geteilt (a, b, c). b) wird 10′ lang gekocht, zu allen 3 Proben 100 ccm Uratlösung und Toluol zugesetzt, a) und b) 4^h bei 40^0 geschüttelt, c) sofort auf U verarbeitet. Die eine Niere wird mit der gleichen Menge Uratlösung, die andere ohne Zusatz gleichfalls 4^h bei 40^0 geschüttelt.

Harnsäure zugesetzt	0,062	
wiedergef. c) (native Leber sofort nach Zusatz verarb.)	0,033	
b) (gekochte Leber)	0,035	
a) (native Leber)	0,027	
Niere	0,031	ohne Zus. 0,000

Versuch 12.

Dieser Versuch wurde in Anlehnung an den Versuch von W. Pfeiffer (s. w. u.) nicht mit frischem, sondern mit älterem Material ausgeführt.

2. IV. 08. ♀ Leiche. Sektion 12^h post mortem. Patholog.-anatom. Diagnose: Sarkoma retroperitoneale. Nieren gesund, werden zerkleinert, mit dem doppelten Gewicht physiolog. Salzlösung 1^h geschüttelt und dann kolliert. Je 140 ccm Kollatur werden a) nativ b) nach 10′ langem Kochen mit je 100 ccm einer Lösung von harnsaurem Natr. und Toluol 4^h bei 40^0 geschüttelt.

Harnsäure wiedergefunden:	a) (nativ)	0,082
	b) (gekocht)	0,081

Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß auch in diesen Versuchen, wie ja sattsam bekannt und sich hier wieder aus den Analysen der gekochten Kontrollproben ergibt, die Harnsäurebestimmung in Organen mit einem Defizit von rund 20 Proz. zu rechnen hat [1]), zeigt das Ergebnis der beschriebenen Versuche, daß unter den Umständen, unter denen potente tierische Organe (Hundeleber, Rinderniere) Harnsäure restlos zersetzen von einer analogen Fähigkeit menschlicher Leber und Niere nicht die Rede sein kann. (1 g trockene Hundeleber oder Rinderniere, welche ca. 5 g frischer Substanz entsprechen, zerstören 0,14 g $\bar{U}$ in 4^h gewöhnlich restlos; in den oben beschriebenen Versuchen kamen aber je 30—100 g frischer Substanz zur Anwendung).

Dieses Resultat ist allen über diesen Gegenstand gemachten, allerdings spärlichen Literaturangaben entgegengesetzt.

W. Pfeiffer [2]) fand bei Verwendung einer Kollatur (nach H. Wiener [3]) entsprechend 70 und 42 g menschlicher Nieren, die 12 und 15^h post exitum entnommen waren und Zusatz von 0,14 $\bar{U}$ als Natr. uricum nach Schütteln bei 40° in 4^h eine Harnsäurezersetzung von 92 bis 98 Proz. Als Antiseptikum verwandte er 0,2 Proz. Fluornatriumlösung. Unter denselben Verhältnissen zersetzte Schweineniere nur 47—57 Proz. von 0,14 $\bar{U}$. Schittenhelm [4]) ließ sein Material viele Tage (4—14) auf in Normallauge gelöste Harnsäure einwirken und konstatierte das Verschwinden von 0,1—0,3 Harnsäure. Unter denselben Verhältnissen wurde nach 2 Tagen aus Menschenblut alle zugesetzte $\bar{U}$ wieder gewonnen [5]). Croftan [6]) benützte den wässerigen Auszug von mit Alkohol koagulierten Organen und bestimmte unter gleichen Verhältnissen, gegenüber von gekochten Kontrollen, die in 48^h erfolgte Zersetzung von alkalischer $\bar{U}$-Lösung in Menschenleber zu 37,4 Proz., in Menschenniere zu 42,6 Proz., in Hundeleber zu 31 Proz. und in Rinderniere zu 26 Proz.; auch Menschenmuskel erwies sich als kräftig zersetzend und Croftan glaubt sogar schließen zu dürfen, daß in Anbetracht der enormen Muskelmasse des Menschen,

---

1) Das gilt bei einem Zusatze von Dezigrammen, bei geringerem Zusatz steigt naturgemäß der Prozentfehler bedeutend. Besser ist das Genauigkeitsverhältnis charakterisiert, wenn man sagt, daß die Verläßlichkeit über die zweite Dezimale nicht hinausreicht.

2) Hofmeisters B. VII. 1906. S. 463.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, S. 375.

4) Zeitschr. f. exp. Path., u. Therap. II, IV. 1907. S. 425.

5) ebenda II, IV. 1907. S. 446.

6) Pflügers Arch. 121, 1908. S. 377.

dieser überhaupt das mächtigste Harnsäurezerstörungsvermögen im ganzen Tierreiche zukomme, wie wohl schon Leber und Niere vom Menschen in seinen Händen weitaus kräftiger wirkten als irgend ein tierisches Organ.

Die angegebenen Zersetzungen sind, wie man sieht, sehr beträchtlich, nach W. Pfeiffer und Croftan weitaus größer als die unter analogen Verhältnissen durch tierische Organe erzielten. Bedenkt man nun, daß nach allem bisher Bekannten das Harnsäurezersetzungsvermögen des Menschen höchstens nur ein geringes ist (und dafür ist das stete Vorkommen bedeutender Harnsäuremengen im Menschenharne ein alltäglicher Ausdruck) so muß man bei dem völlig negativen Resultate meiner Versuche zweifeln ob den von den genannten Autoren beobachteten Zersetzungen für das vitale Verhalten der Harnsäure eine Bedeutung zukomme. In den Versuchen von Pfeiffer könnte es sich möglicher Weise bei dem Alter der Organe (12—15 ^{h} post mortem verarbeitet) um zu geringgradige Antisepsis handeln (0,2 Proz. NaFl), anders kann ich mir die Differenz zwischen seinen und meinen Versuchen (insbesondere dem letzten im wesentlichen gleichartig angestellten Vers.) nicht erklären.

Schittenhelm verwendete stets in Normallauge gelöste $\bar{U}$. In Gemeinschaft mit H. Wiener [1]) habe ich darauf hingewiesen, daß bei alkalischer Reaktion (0,2 Proz. Soda) $\bar{U}$ in der Wärme nach 2 Tagen sich auch spontan zersetzt, und daß für Zersetzungsversuche durch überlebende Organe unsere Methode: kurze Einwirkungszeit und Benützung von harnsaurem Natrium, die zweckmäßigere ist. Nun ist zwar durch Mitchell [2]) gezeigt worden, daß die Gegenwart von (Hühner-)Eiweiß die Harnsäure vor der Zersetzung durch Alkalien schützen kann, immerhin bleibt aber die Möglichkeit sehr wahrscheinlich, daß bei den enorm langen von Schittenhelm geübten Einwirkungszeiten, die von ihm beobachtete umfangreiche Harnsäurezersetzung nicht der Ausdruck einer überlebenden Funktion der menschlichen Organe ist, zumal die Alkaliwirkung durch die Mitchellschen Versuche doch nicht nach allen Richtungen genügend studiert ist [3]). Die paradoxen Resultate Croftans lassen nach seinen Mitteilungen wenig Kritik zu, seine Arbeitsmethode aber geht Wege, von denen ich in Gemeinschaft mit Wiener (l. c.) gezeigt habe, daß sie zu einer völligen Vernichtung des urikolytischen Fermentes (der

1) Hofmeisters Beiträge XI. 1907. S. 247.

2) The journal of biological chemistry III. 1907.

3) Freies Alkali ist imstande, das urikolytische Ferment völlig zu vernichten (Wiechowski u. Wiener l. c.).

Rinderniere und Hundeleber) führen (Alkohol, Säuren), so daß ich auch hier das Dazwischentreten eines vielleicht passiven, für den Lebenden bedeutungslosen Vorganges annehmen muß. — Das eine glaube ich aber jedenfalls mit gutem Gewissen behaupten zu können, daß unter jenen vorsichtigen Versuchsbedingungen, unter denen überlebende Tierorgane Harnsäure mächtig oxydieren, menschliche Organe so gut wie wirkungslos sind.

IV.

Von großer Bedeutung für das diskutierte Problem ist die Ausscheidungsgröße von im menschlichen Organismus in Zirkulation gesetzter Harnsäure, wofür bei der bekannten durchaus ungenügenden Resorbierbarkeit der Harnsäure vom Magendarmkanal [1]) aus nur die subkutane oder etwa intravenöse Injektion in Betracht kommen kann. — Derartiger Versuche habe ich bloß 4 (s. Tab. auf S. 203) in der Literatur gefunden. Da diese Versuche keine übereinstimmenden Ergebnisse aufweisen, habe ich zwei gleichartige an mir selbst ausgeführt. — Die Harnsäure wurde als Natr. uricum (Schuchardt) in wässeriger Lösung mittels Burette unter die Haut genau zugemessen und in gleicher Weise Proben zur Gehaltsbestimmung der verwendeten Lösung entnommen. Zur Wirkung der subkutanen Uratinjektionen sei folgendes bemerkt: Nach den Erfahrungen unseres Laboratoriums beim Tier (Hund, Kaninchen) ist eine subkutane Harnsäureinjektion kein völlig harmloser Eingriff. Insbesondere Kaninchen reagieren oft mit Eiweißausscheidung [2]) im Harne und gehen gelegentlich nach Uratinjektion sogar zugrunde [3]). Der N-Stoffwechsel wird bei Hunden mächtig gesteigert [4]), bei Kaninchen ebenso mächtig eingeschränkt und zeigt bei den letzteren, wie die Ergebnisse einer N-Aufteilung im Harne dartaten, noch andere erhebliche Abweichungen von der Norm. Auch beim Menschen wurde von Ibrahim und Soetbeer (l. c.) vermehrte N-Ausscheidung außerdem aber auch eine Steigerung der Harnsäureausfuhr an den nächsten Tagen festgestellt. In den beiden folgenden Versuchen beobachtete ich im Anschluß an die Injektionen mehrere Tage lang anhaltende Schmerzen und Muskelsteifigkeit an der Injektionsstelle. Bemerkenswert ist, daß während der Injektion in beiden Fällen ein lebhaftes Spiel der

1) Vergl. Ibrahim u. Soetbeer l. c. und andere Autoren (Weintraud, Hirschstein usw.).

2) E. Starkenstein, dieses Arch. 57. (1907) S. 27.

3) W. Wiechowski, Hofmeisters Beitr. XI (1908) S. 109.

4) ebenda.

mit der Lösung in Berührung tretenden Oberschenkelmuskulatur gesehen und gespürt wurde. Auf die Hypotonie [1]) der Lösung dürfte die Erscheinung kaum zu beziehen sein, da die Injektion von in gleicher Weise mit destilliertem Wasser hergestellten Allantoinlösungen diese Wirkung nicht hatte.

Versuch 1.

Versuchsperson: Verf., 34 Jahre alt, gesund. Gleichmäßige Lebensweise. Täglich ca. 250 gekochtes Fleisch, am Abend $1^1/_2$ Liter Bier.

Nr.	Datum	Ū-Ausscheidung pro 24 Stunden	Bemerkungen
1	7. VI. 07	0,50	
2	8. = =	0,49	
3	9. = =	0,48	
4	10. = =	—	
5	11. = =	0,51	Subk. Inj. von 0,99 Ū in 210 ccm
6	12. = =	1,04	
7	13. = =	0,64	
8	14. = =	0,63	
9	15. = =	0,56	

Die normale Ū-Ausscheidung beträgt im Durchschnitte (aus Tag 1—5 berechnet) 0,50 pro die; die Mehrausscheidung erstreckt sich über 3 Tage nach der Injektion und beträgt 0,54; 0,14; 0.13 Ū, in Summa 0,81 g, das ist **82 Proz.** der Zufuhr. — Die Injektion war mäßig schmerzhaft und von einem rasch vorübergehenden Unwohlsein verbunden mit Schwindel, gefolgt. Schmerzen und Ödem an der Injektionsstelle dauerten noch mehrere Tage an.

Versuch 2.

Versuchsperson: Verfasser; Purin- und alkoholfreie Diät (Gemüse, Mehlspeisen, Käse, Speck, Weißbrod, Kaffee [2]), Tee [2]).

Nr.	Datum	Ū-Ausscheidung pro 24 Stunden	Bemerkungen
1	18. XI. 07	—	Beginn der purinfreien Ernährung
2	19. = =	—	
3	20. = =	0,42	
4	21. = =	0,41	Subk. Injektion von 0,44 Ū in 100 ccm
5	22. = =	0,61	
6	23. = =	0,37	Der Stuhl wird ohne Erfolg auf Harnsäure untersucht
7	24. = =	0,46	
8	25. = =	0,38	

1) Die Lösungen mußten in destilliertem Wasser hergestellt werden, da die Löslichkeit des harnsauren Natriums in physiologischer Kochsalzlösung zu geringfügig ist.

2) Die alkylierten Purine der Pflanzen gehen im Organismus bekanntlich nicht in Harnsäure über.

Aus den Versuchstagen 4, 6 und 8 berechnet sich eine durchschnittliche U-Ausscheidung von 0,39 pro Tag. Am 5. Tage wurden daher 0,22 und am 7. Tage 0,07, im ganzen 0,29 = **61,3 Proz.** der Zufuhr ausgeschieden. — Die Injektion war an sich nicht schmerzhaft, nach 4 Stunden traten aber Schmerzen an der Injektionsstelle (linker Oberschenkel) auf, verbunden mit allgemeinem Übelbefinden, Schwindel und Ohrensausen. Während das Allgemeinbefinden am nächsten Tage wieder normal war, dauerten die Schmerzen noch bis zum 24. XI. an, gleichzeitig bestand Ödem, welches sich nur langsam resorbierte, zum Teil aber unter dem Verbande hervorsickerte.

In keinem der angeführten Versuche wurde eine Ausscheidung von Allantoin im Anschlusse an die Uratinjektion beobachtet.

In der folgenden Tabelle sind die von mir gefundenen Werte für die Ausscheidung mit den erwähnten in der Literatur bereits

Autor	Subkutan ger. Ū in toto	Subkutan ger. Ū p. Kilo	Ausscheidung in % der Zufuhr	Dauer der Ausscheidung	Diät	Versuchsperson
Burian u. Schur [1]	1,0	0,016	49,85	1 Tag	gemischt	Schur
dto. [1]	1,32	0,02	47,95	2 Tage	dto.	Schur
Ibrahim u. Soetbeer [2]	0,86	0,014	75,0	1 Tag	purinfrei	?
dto. [2]	1,26	0,02	98,8	2 Tage	gemischt	Ibrahim
Wiechowski	0,99	0,016	82,0	3 Tage	gemischt	Wiechowski
dto.	0,44	0,007	61,3	2 Tage	purinfrei	dto.
dto. [3]	0,60	0,11	21,4	1 Tag	Hunger	Hund
dto. [3]	0,30	0,18	5,6	1 Tag	Hunger	Kaninchen

niedergelegten von Burian und Schur [4]) bezw. Ibrahim und Soetbeer (l. c.) zusammengestellt, ferner habe ich die entsprechenden Befunde zweier Tierversuche angefügt und um den Vergleich der Ausscheidungsumfänge zu erleichtern, die Zufuhr pro Kilo Versuchsobjekt (in den Menschenversuchen ist ein Durchschnittsgewicht von 60 kg angenommen) berechnet. — Die Werte für die Ausscheidung subkutan gereichter Harnsäur schwanken, wie ersichtlich, beim Menschen zwischen 50 und 100 Proz. der Zufuhr. Der größere Teil der im Menschen in Zirkulation gesetzten Harnsäure verläßt den Körper unverändert, anders beim Tier, hier wird unter den gleichen Bedingungen und bei Einführung von Mengen, die im Verhältnis

1) Pflügers A. 87.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 1—7.
3) Beitr. z. chem. Phys. u. Path. XI. 1907. 115 ff.
4) Pflügers Arch. 87.

10 mal höhere sind als die an Menschen gereichten nur ein kleiner Teil unverändert ausgeschieden. Nun gelangt zwar subkutan injizierte Harnsäure nur höchst unvollkommen oder gar nicht in die Leber — hieraus läßt sich aber, wie der Vergleich mit den analog ausgeführten Tierversuchen beweist, nicht etwa deduzieren, daß die mangelhafte Harnsäurezersetzung des Menschen in den ausgeführten Versuchen darin ihren Grund habe, daß die injizierte Harnsäure mit einem wichtigen zersetzenden Organe nicht in Berührung gekommen sei. Der bereits erwähnte Befund von Ibrahim und Soetbeer, daß eine Harnsäureinjektion die Harnsäureausfuhr über das Maß der Zufuhr hinaus steigere, (es ist übrigens nicht unmöglich, daß das als Lösungsmittel verwendete Piperazin diese Wirkung zur Folge gehabt haben kann) ließe die Vermutung zu, daß in den Versuchen der Tabelle die beobachteten Mehrausscheidungen nicht Bruchteile der injizierten Quantitäten, sondern die Summen hiervon und unbestimmten durch Mehrbildnng infolge des toxischen Einflusses der Harnsäure entstandenen Mengen darstellen. Ich glaube jedoch, daß aus dieser vereinzelt gebliebenen Beobachtung von Ibrahim und Soetbeer noch nicht so weitgehende Schlüsse gezogen werden können, zumal die Tierexperimente keinen Anhaltspunkt für die Annahme bieten, daß der durch Harnsäureinjektion verursachte Zerfall N-haltigen Körpermaterials auch die Nukleoproteide betrifft.

Ohne zunächst über den Verbleib der in den meisten der Versuche im Harne nicht wiedergefundenen Bruchteile der injizierten Harnsäure eine Vermutung zu äußern, läßt die Tabelle also den Schluß zu, daß das urikolytische Vermögen des Menschen (bestenfalls) nur ein geringfügiges sein kann. Daraus ergibt sich unmittelbar, daß die hochgradige von den Autoren mit mehr minder eingreifenden Methoden durch Menschenorgane erzielte Harnsäurezersetzung nicht der Ausdruck einer vitalen Funktion sein kann. — Andererseits steht das Bruttoergebnis der Tabelle in befriedigender Übereinstimmung mit den Ergebnissen meiner oben mitgeteilten Versuche über die Urikolyse durch überlebende Menschenorgane, welche keine oder nur eine sehr geringfügige Zersetzungskraft angezeigt haben, während Lebend- und Organversuch beim Tier (Hund, Kaninchen) ebenso übereinstimmend eine weitgehende Zersetzung der Harnsäure erkennen lassen.

Zweitens demonstriert die Tabelle, daß die relative Ausscheidungsgröße subkutan eingeführter Harnsäure für verschiedene Menschen, aber auch für ein und dieselbe Person, nicht konstant sein muß. Der aus den Ausscheidungsquotienten berechenbare Faktor wäre dann

weder für die Species (Menschen) noch auch für das Individuum immer der gleiche, und ist demnach entgegen Burian und Schur weder integrativ noch konstant. — Auch für Hund und Kaninchen habe ich andere relative Ausscheidungsgrößen als diese Autoren beobachtet.

Schließlich ergibt sich aus der Tabelle, daß die Ausscheidung subkutan eingeführter Harnsäure beim Menschen oft nicht in den nächsten 24 Stunden beendet ist, sondern sich, im Gegensatz zu den Verhältnissen des Tierversuches, auf mehrere Tage erstrecken kann. Die Durchmusterung des Verlaufes der Einzelversuche läßt dann ein allmähliches durch die verhältnismäßig hochgelegene Fehlergrenze der Methotik bald unmerklich werdendes Abklingen der Mehrausscheidung an Harnsäure erkennen. Mag nun hierfür entweder Langsamkeit der Resorption aus den im Unterhautzellgewebe abgesetzten Vorräten oder aber Langsamkeit der Ausscheidung ursächlich in Betracht kommen, allemal läßt sich auch diese Erhebung für das bereits aus mehreren Beweisstücken (Schlüssen) aufgebaute Urteil verwerten, daß Harnsäure auch im normalen menschlichen Organismus zum größten Teile unzersetzt längere Zeit verweilen kann.

Über den Verbleib der im Harne nicht (oder wenigstens nicht mehr wahrnehmbar) ausgeschiedenen Quoten parenteral an Menschen gegebener Harnsäure lassen sich nur Vermutungen anstellen. Es gilt die beiden möglichen Alternativen: Zersetzung oder Retention („Stauung" mit nachfolgender langsamer für die Wertigkeit der Analysenausschläge unmerklichen Ausscheidung, oder Ausscheidung mit nachfolgender Zersetzung in den Darm) auf ihre Wahrscheinlichkeit zu prüfen. Ein direkter Beweis läßt sich für keine der gemachten Annahmen führen. Denn in Anbetracht der stoffwechselsteigernden Wirkung von Uratinjektionen kann die Vermehrung der Harnstoffausscheidung als Anhaltspunkt für eine intermediäre Urikolyse nicht in Anspruch genommen werden: und wohl charakterisierte Abbauprodukte der Harnsäure wurden in praktisch in Betracht kommenden Mengen im Menschenharn nicht gefunden (Allantoin, Glykokoll vgl. zu dem letzteren Schittenhelm[1]) contra Hirschstein). Sollten übrigens weitere Untersuchungen dartun, daß im Menschenharn, wie nicht unwahrscheinlich, doch geringe Allantoinmengen regelmäßig vorkommen, so würde dieser Befund im Zusammenhange mit den mitgeteilten Versuchsresultaten, wonach parenteral gereichtes Allantoin zum größten Teile unverändert ausgeschieden wird,

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. IV (1907) S. 538.

für die Annahme sprechen, daß eben nur eine praktisch bedeutungslose Andeutung einer urikolytischen Fähigkeit beim Menschen vorhanden ist; denn es wäre gezwungen anzunehmen, daß die Harnsäure im Menschen außerdem noch nach einem andern nicht zu Allantoin führenden Typus abgebaut werde. — Zieht man andere beim Studium des Purinstoffwechsels am Menschen gemachte Beobachtungen zur Beurteilung der beiden Möglichkeiten heran, so ergibt sich, daß eigentlich nur der eine von allen Autoren erhobene Befund für eine merkliche Urikolyse im Menschen spricht: daß per os gereichte purinhaltige Nahrung bezw. reine Nukleinsäure bei quantitativer Ausnutzung eine Harnsäurevermehrung im Urin bewirken, die nur 23 bis 56 Proz. [1] des sich aus der Gesamtmenge der gereichten Basen berechnenden Wertes beträgt. Da bei derartigen Versuchen die konkurrierende Einwirkung der Darmfermente und Bakterien jedoch niemals ausgeschlossen werden kann, dürfte ihnen eine ausschlaggebende Bedeutung für das Schicksal intermediärer Harnsäure kaum zukommen. Mehrere Tatsachen sprechen aber für die Wahrscheinlichkeit einer Retention (Stauung) der in den angeführten Versuchen nicht wieder ausgeschiedenen Anteile subkutan gegebener Harnsäure, indem sie zeigen, daß im menschlichen Organismus Harnsäure lange Zeit unzersetzt verweilen kann. Neben der Gicht sind diese: das Vorkommen von Harnsäure im Blute und in den Organen bei Urämie (Schittenhelm [2]) und die oben bereits besprochene einigemale beobachtete Langsamkeit der Ausscheidung subkutan gereichter Harnsäure. Bedingungen für eine Retention von Harnsäure sind aber sogar bei Tieren mit nachweislich hohem urikolytischem Vermögen vorhanden, wenn man deren Blut mit großen Harnsäuremengen auf einmal überschwemmt. So fanden unter anderen Epstein und Bendix [3]) Uratablagerungen in der Kaninchenniere nach großen intravenösen Harnsäuregaben und Spiegelberg [4]) ebensolche in den Nieren junger Hunde.

Im Zusammenhange mit den mitgeteilten Versuchsergebnissen muß ich daher schließen, daß, wie es O. Löwi [5]) und Ibrahim und Soetbeer [6]) schon ausgesprochen haben, intermediäre Harn-

1) Burian u. Schur l. c. — Schittenhelm Z. f. exp. P. 4. 500 ff. — Bloch, A. f. kl. M. 88. — Pollak, ebenda.

2) Zeitschr. f. exp. Path. u. Th. 4, 1907, S. 444.

3) Virchow's Archiv 178, 1904.

4) dieses Arch 41, 1898, S. 428.

5) l. c.

6) l. c.

säure vom Menschen in praktisch bedeutungsvollem Maße nicht zersetzt wird. Für diesen Schluß läßt sich auch die individuelle Konstanz der 24 h-endogenen Harnsäureausscheidung des Menschen verwerten: denn wie sollte jene anders erklärt werden können, wenn, wie oben gezeigt, das Bestehen eines sogenannten „Integrativfaktors" der Zersetzungsgröße nicht mehr angenommen werden kann? Und der eingangs festgestellte Unterschied zwischen Säugetier- und Menschenharn bei purinfreier Kost: dort reichliche und individuell konstante 24 h-Allantoinausscheidung bei minimaler Uratausscheidung, hier reichliche und individuell konstante 24 h-Harnsäureausscheidung bei nur spurweiser bezw. noch unsicherer Allantoinausscheidung — kann als ein durchaus befriedigender logischer Ausdruck für das erschlossene Verhalten des Menschen zur Harnsäure angesehen werden.

Für die Gicht wird man daher weder in therapeutisch-pharmakologischer noch auch in pathologischer Hinsicht mit der Störung urikolytischer Fähigkeiten rechnen können, einer Erkrankung, welche in Übereinstimmung mit den entwickelten Anschauungen im Tierreiche nur bei den die Harnsäure nicht zerstörenden Vögeln niemals dagegen bei anderen Säugetieren als beim Menschen beobachtet wird.

X.

Aus der medizinischen Universitätsklinik (Geh. Rat Prof. Dr. Krehl) und der biologischen Abteilung (v. Dungern) des Krebsinstitutes (Exzellenz Geh. Rat Czerny) zu Heidelberg.

Beiträge zur Kenntnis der Diphtherievergiftung und ihrer Behandlung[1].

I. Teil.

Von
Priv. Doc. Dr. Fritz Meyer-Berlin.

(Mit 13 Kurven.)

Die Diphtherievergiftung ist durch v. Behrings und Löfflers grundlegende Arbeiten ein für Mensch und Tier wohlcharakterisiertes Krankheitsbild geworden.

Seit der Darstellung des Diphtheriegiftes durch Roux und Aronson wissen wir, daß weitaus die meisten der beobachteten Erscheinungen als Giftwirkungen aufzufassen sind. So ist die Behandlung der menschlichen Diphtherie eine rein antitoxische geworden und Frankreich und Italien sind vorerst die einzigen Länder, welche an der Notwendigkeit einer gemischt bactericid-antitoxischen Serumtherapie festhalten.

Mit dem Ausbau der Antitoxinlehre durch Ehrlich und seine Schüler wurde der grundlegende und für die ganze Immunitätslehre bedeutungsvolle Satz Allgemeingut: daß lediglich der Gehalt an Immunitätseinheiten den Heil- und Schutzwert eines Serums bestimmt.

Bei einer solchen, bis ins kleinste ausgearbeiteten Lehre, welche hinsichtlich ihrer Folgesicherheit in der Geschichte der Medizin einzig dasteht, ist es auffallend, daß die experimentell-klinische Beobachtung in den letzten Jahren entschieden vernachlässigt worden ist. Diese Tatsache ist nur so zu erklären, daß sich die Arbeit an den Fundamenten eines Baus, dessen Schlußsteine vollendet zu sein scheinen, selten der Mühe lohnt.

Die vorliegenden Untersuchungen haben es sich zum Ziele gesetzt, unter voller Anerkennung der von v. Behring und Ehrlich ausgesprochenen Schlußsätze, den Symptomenkomplex der experimentellen Diphtherievergiftung zu studieren und unter Berücksichtigung

---

1) Der medizinischen Fakultät als Habilitationsschrift eingereicht im April 1908.

klinischer und anatomischer Fakta die Erfolge der spezifischen und symptomatischen Behandlung genauer zu begrenzen. So sollen im vorliegenden ersten Teile die Wirkung der Diphtherietoxine auf Blutdruck, Komplementgehalt und Blutkörperchen, gleichzeitig die Heilwirkung des Diphtherieantitoxins betrachtet werden, während der nächste Abschnitt sich vornehmlich mit den anatomischen Grundlagen der Intoxikationssymptome zu beschäftigen haben wird.

I.

Einwirkung des Diphtherietoxins auf den Blutdruck.

Die Beobachtung der so häufig bei schweren menschlichen Diphtherievergiftungen auftretenden Blässe mit hochgradiger Pulsbeschleunigung führte vor schon längerer Zeit Romberg (1) und Pässler (2), v. Steyskal (3) und jüngst Rolly (4) und Jwanowa (5) zu Untersuchungen, welche sich mit den Veränderungen des Blutdruckes an Diphtherie-vergifteten Tieren beschäftigen. Während alle übereinstimmend ein starkes Sinken des Blutdruckes, bis zu minimalen Werten kurz vor dem Tode, konstatierten, weichen die Erklärungen der einzelnen Autoren in der Deutung und Lokalisation der dafür anzuschuldigenden Ursache beträchtlich von einander ab. Romberg, Pässler, Gottlieb (6) und Rolly, suchen den Grund in einer Lähmung der Gefäßzentren, welcher sich erst sehr spät eine sekundäre Schädigung des Herzens zugesellt.

Demgegenüber vertritt v. Steyskal die Ansicht einer primären Schädigung des Herzens und sieht in dieser die Ursache des Diphtherietodes. Bis auf Romberg, welcher lebende Kulturen einspritzte, hatten alle Autoren mit bakterienfreien Giften gearbeitet und gefunden, daß nach einer variablen Latenzzeit von zirka 24—50 Stunden der Druck zu fallen beginnt, um kurz vor dem Tode unmeßbar klein zu werden. Medikamente sind nur ganz vorübergehend imstande, Hebungen herbeizuführen, während aus begreiflichen Gründen Versuche mit Antitoxinseris nicht gemacht worden sind. Die nachfolgenden Untersuchungen wurden unabhängig von der Frage, worin die Ursache der Drucksenkung zu suchen ist, angestellt.
Immerhin sprechen viele der von uns gefundenen Fakten zugunsten der Rombergschen Ansicht.

Bei Ausführung der Blutdruckversuche haben mich die Herren Gottlieb, Magnus und Morawitz in liebenswürdigster Weise unterstützt.

Unsere Versuche sollten entscheiden

1. wann der Abfall des Druckes eintritt,

2. wann eine spezifische Behandlung eingeleitet werden muß, um den Abfall zu verhüten.

3. vor allem, ob es durch spätere Einverleibung von Antitoxin noch gelingt, die ominöse Drucksenkung hinauszuschieben.

Zu diesen Zwecken wurden drei verschiedenartige Versuchsanordnungen angewendet.

a) Zunächst wurden Tiere mit einer in drei Tagen zum Tode führenden Giftdosis injiziert und Druckmessungen zu verschiedenen Zeiten angestellt.

b) Unter Kontrolle des Blutdrucks wurden Seruminjektionen in wachsender Größe ausgeführt.

c) Schließlich wurden Spätinjektionen unter Variierung der Serumdosis gemacht und am schwerkranken Tiere die verschiedenen, in der menschlichen Therapie gebräuchlichen Medikamente geprüft.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Das uns von der bakteriologischen Abteilung der Höchtser Farbwerke gütigst zur Verfügung gestellte Diphtheriegift war ein toluolisiertes Bouillongift, welches in der Dosis von 3 mg Meerschweine in 5 Tagen tötete. Ein Zentigramm desselben Giftes wirkte subkutan injiziert, tödlich in 48 Stunden, und eben die gleiche Dosis tötete Kaninchen auf intravenösem Wege in 3—4 Tagen. Diese Angabe bestätigt die schon früher gefundene Tatsache, daß die für Meerschweine in 2 Tage tödliche subkutane Dosis in der Regel auch für Kaninchen bei intravenöser Einspritzung die entsprechende tödliche Dosis darstellt. Die von uns gegebenen Mengen variieren zwischen 1—6 zentigramm, während darauf gehalten wurde, nur Kaninchen von durchschnittlich 2000 g zu verwenden. 24 Stunden nach der Giftinjektion wurden die ersten Druckmessungen ausgeführt und in 12—24 stündigen Abständen wiederholt. Die Operation bestand in der Freilegung der Carotis in Urethannarkose, so lange die Tiere noch munter waren, und Verbindung des Blutstroms durch ein mit halbgesättigter Natriumsulfatlösung gefülltes Rohr mit dem Manometer. Wir wendeten diese, sonst nur in England gebrauchte gerinnungshemmende Flüssigkeit deshalb ausschließlich an, weil Diphtheriekaninchen eine große Empfindlichkeit gegenüber den sonst gebräuchlichen Magnesiumsulfatlösungen zu besitzen scheinen. Schon Mengen von 1—2 ccm, welche leicht in die Zirkulation geraten können, genügen um den sofortigen Tod des Tieres herbeizuführen.

Da es uns nur darauf ankam, die absolute Druckhöhe zu finden, wurde die Operation so schnell als möglich ausgeführt und nicht länger als 5—10 Minuten ausgedehnt. Die Tiere vertrugen diesen Eingriff ohne jeden Schaden und begannen kurz nach ihm wieder zu fressen. Das Beispiel eines solchen Versuches stellt sich folgendermaßen dar:

Kaninchen Nr. 35 Gew. 2050 g erhält:

am 13. 3. 0,03 Toxin subkutan, Druck 98
„ 14. 3. „ 80
„ 15. 3. „ 55

Tod in der Nacht vom 15. 3. zum 16. 3.

Die so festgestellte, allmählich eintretende Drucksenkung, welche in der Regel 24 Stunden, manchmal bei entsprechend kleiner Dosis erst 36 Stunden nach der Einverleibung des Giftes beginnt, ist zunächst nicht mit klinischen Krankheitssymptomen verbunden. Allein die dünne und kollabierte Beschaffenheit der Carotis zeigt sie schon bei der vorbereitenden Operation an. Die Tiere sind zu dieser Zeit noch munter und haben keinerlei Gewichtsverluste. Erst 20 Stunden vor dem Tode beginnt eine starke Pulsbeschleunigung, welche kurz vor dem Tode in Pulsverlangsamung übergeht, die Haare werden struppig, die Haltung ist eine auffallend ruhige, zusammengedukte, die Augen bleiben halb geschlossen. Die Respirationszahl fängt an zu steigen und erreicht doppelt so große Werte als normal. 2 Stunden vor dem Ende legen sich die Tiere auf die Seite und beginnen zu taumeln, bis häufig unter Krämpfen und Schreien, unter stockender Respiration und sinkender Pulsfrequenz, der Tod eintritt. Der Druck fällt in dieser letzten Periode, wie man sich am Manometer überzeugen kann, dauernd bis zum Tode, doch konnten wir Rollys Angabe: daß in dieser letzten Stunde die Drucksenkung bei der normalen Höhe beginne, dahin ergänzen, daß eine langsame, jedoch meßbare Verringerung sich schon nach einer Latenzzeit von 24 Stunden geltend macht und bis zum Ende fortschreitet. Die Differenz unserer und der Rollyschen Versuche erklärt sich durch die Tatsache, daß Rolly mit Giften gearbeitet hat, welche den Tod der Tiere erst in verhältnismäßig großen Dosen herbeiführten, so daß die von uns verwendeten Mengen gegenüber den seinigen sich wie 1 : 10 oder 1 : 20 verhielten. Dadurch wird das von uns in mehreren Tagen verfolgte Stadium der klinisch-manifesten Vergiftung auf das Zeitmaß einer Stunde herabgesetzt, während die Latenzzeit, d. h. die Periode der Giftbindung an die Organzellen nicht wesentlich differiert. Im folgenden werden uns diese Begriffe noch häufiger

zu beschäftigen haben, da gerade bisher auf die zeitlichen Verhältnisse dieser beiden wichtigen Perioden der Diphtherievergiftung — im Gegensatz zum Tetanus — nur wenig Wert gelegt worden ist.

Ohne vorerst die Frage zu entscheiden, ob die Schädigung des Herzens oder der Gefäßzentren die primäre Ursache der Druckverringerung darstellt, war es wichtig, festzustellen, ob die spezifische Antitoxinbehandlung imstande sei, diese Erscheinungen

a) aufzuheben,
b) zu verhindern,
c) zu verzögern.

Der schwierigste und zugleich wichtigste Erfolg wäre es zweifellos, wenn es gelänge, durch große Mengen Serum Tiere, welche sich schon auf der absteigenden Linie befinden, soweit zu heilen, daß sich der Blutdruck wieder zu heben beginnt. Zu diesem Behufe wurden folgende Versuche angestellt:

13. 2. Kaninchen Nr. 40, Gew. 2010 g, erhält intravenös 0,02 Toxin
Vormittags 11 Uhr Druck 106
14. 2. Nachmittags 5 „ „ noch 80
Das Tier erhält 3000 A. E. Höchster Serum (400 fach)
15. 2. Morgens ist der Druck nur noch 50 mm.
Abends tritt der Tod unter den bekannten Zeichen der Kreislaufschwäche ein.

Um zu entscheiden, ob es möglich sei, durch frühzeitigere Seruminjektion bei noch nicht verändertem Druck einen heilenden Einfluß auszuüben, wird der Versuch so modifiziert, daß die Seruminjektion 5 Stunden nach der Giftinjektion verabfolgt wird. Doch auch dabei war es nicht möglich, Tod und Drucksenkung auch nur nennenswert hinauszuschieben, vorausgesetzt, daß das Gift intravenös einverleibt worden war.

Bedeutend erfolgreicher waren unsere Bestrebungen, durch frühzeitige Serumbehandlung die Drucksenkung zu vermeiden und, wenn dies nicht mehr gelang, hinauszuschieben.

Versuch: Kaninchen a, b und c zirka 1800 g schwer, erhalten 0,04 Toxin am 13. 1. um 5 Uhr 20 Min. nachm. subkutan.
Kaninchen b erhält nach 6 Stunden 1000 A.E.[1]) Höchst. Serum.
Kaninchen c enthält nach 6 Stunden 500 A. E. Höchst. Serum.
14. 1. waren die Druckzahlen von a, b und c 70—100—96 mm.
15. 1. Kaninchen a stirbt, bevor der Versuch beendet ist, während b und c Werte von 80 und 94 aufweisen.
16. 1. wurden keine Messungen gemacht und am
17. 1. Morgens starben beide Tiere.

1) A. E. = Antitoxin-Einheit.

Bei weiterer Verkürzung der zwischen Gift- und Serumdarreichung liegenden Frist gestaltete sich der Versuch zu einem völlig gelungenen, da bei einer nach 4 Stunden verabfolgten Serummenge von 1000 A. E. der Druck am nächsten Tage normale Werte zeigte und das Tier dauernd am Leben bleibt.

Versuch:

Kaninchen 30 und 31 erhalten am 20. 1. nachm. 3 Uhr je 0,04 Toxin subkutan.

Kaninchen 31 um 7 Uhr 1000 A. E. Serum intraperitoneal. Der Druck ist nach 24 Stunden 90 und am Todestage des Kontrolltieres Nr. 30 sogar 96 mm Hg.

Kaninchen 31 wird nach 3 Wochen bei völligem Wohlbefinden getötet und zeigt völlig normale Organe (Herz, Leber, Nieren und Nebennieren).

Wenn diese Versuche nicht schon zur Genügen den kurativen Einfluß des Antitoxins zeigten, ist folgender Befund besonders geeignet die Wirkung des Antitoxins zu beweisen, da der erstrebte Heilungseffekt sogar von der eingeführten Menge des Serums abhängig ist. Gleichzeitig sehen wir, welch feinen Gradmesser der Vergiftung wir in der Blutdruckmessung besitzen.

Versuch:

6. 3. erhalten Kaninchen d, e und f je 0,03 Toxin intravenös.
Kaninchen e nach 1 Stunde 1 A. E. Serum
„ f „ 1 „ 400 A. E. „
7. 3. betragen die Werte des Druckes für d = 64 (+ nach 40 Std.)
für e = 80 (+ nach 71 Std.)
für f = 110 (bleibt am Leben).

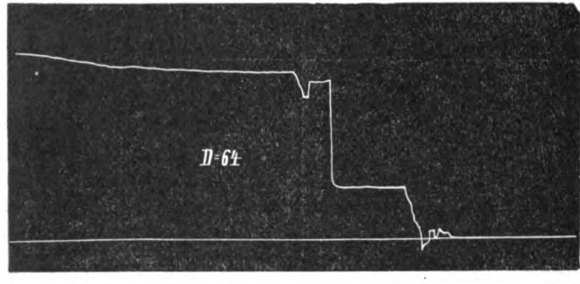
Dieser Versuch soll im Abschnitt der objektiven Heilversuche durch Serum, ausführlich besprochen und hier nur dahin gedeutet werden, daß nicht nur das Serum als solches von großer Bedeutung für die Hintanhaltung der ominösen Drucksenkung zu betrachten, sondern auch je nach der Größe der verwendeten Dosis diese Verzögerung zu einer völligen Ausgleichung zu machen imstande ist. Können wir somit, wie es bisher den Anschein hat, niemals einen schon im Absteigen begriffenen Blutdruck durch die größten Serumdosen auf die normale Höhe bringen, so gelingt es doch, die Drucksenkung, selbst durch zu spät verabfolgtes Antitoxin hinauszuschieben, durch rechtzeitig gegebenes dauernd zu vermeiden.

Für dieses Ergebnis ist sowohl der Umstand, daß das Antitoxin intravenös, als auch in gehöriger Menge verabfolgt wird, von entscheidender Bedeutung.

Um jedoch im Hinblick auf die schwere menschliche Diphtherie, bei welcher von Antitoxin keine momentane Wirkung zu erwarten

ist, nicht völlig dem Negativismus zu verfallen, versuchten wir einige der gebräuchlichen Medikamente in ihrer Wirkung auf das

Kurve I.
Einfluß der Serumbehandlung auf die Blutdrucksenkung nach verschiedenen Zeiten.
Nach 24 Stunden.

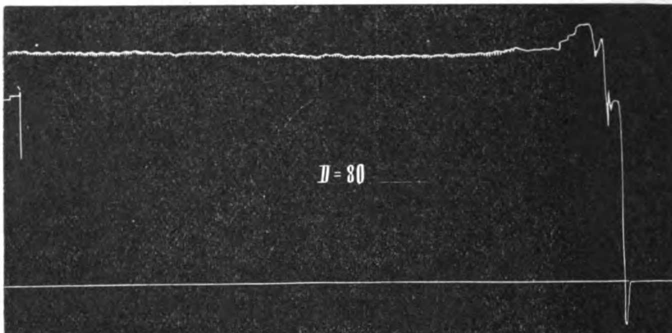


Toxin 0,03 intravenös am 13. 3.
(Kaninchen 65, 66, 67.)

K. 65 Kontrolltier

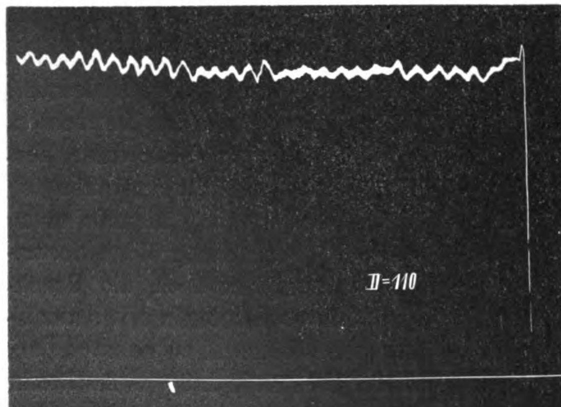
Tod nach 10 Stunden ohne Serum

Blutdruck am 14. 3. 5 Uhr.



K. 66

Blutdruck am 14. 3. (5½ Uhr) erhielt 1 Stunde nach der Giftinjektion 1 A. E.
† 16. 3.



K. 67 am 14. 3. 08
6 Uhr erhielt nach 1 Stunde 400 A. E. gesund getötet 20. 3. 08.

Diphtherie-vergiftete, sterbende Tier, dessen Blutdruck bis auf 40—20 mm Hg herabgesunken war. Es wurden in wechselnder Reihenfolge angewendet: Coffeinum natrio-benzoicum, Digalen,

Strophanthin, Tct. Moschi, Aether, welche sämtliche mit Ausnahme des letztgenannten intravenös verabreicht wurden.

Kurze und sehr geringfügige Steigerungen wurden nach allen beobachtet (Steigerungen von 20 auf 40 mm usw.), doch waren die damit verbundenen Besserungen der Atmung und des Pulses so unbedeutend, daß irgend welcher Nutzen für die menschliche Therapie sich nicht dabei ergeben dürfte. Allein Coffein und Strophanthin scheinen wirksame Stoffe darzustellen, da ein 1 Zentigramm resp. Dezimilligramm derselben eine Steigerung um 50 mm Hg für die

Kurve I.

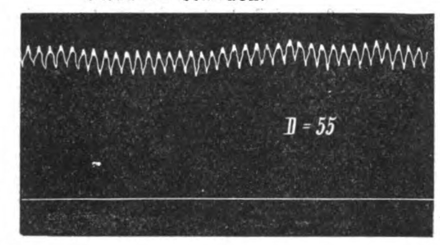
Nach 72 Stunden.

Kontrolltier seit 40 Stunden tot.

Blutdruck am 16. 3.

K. 66

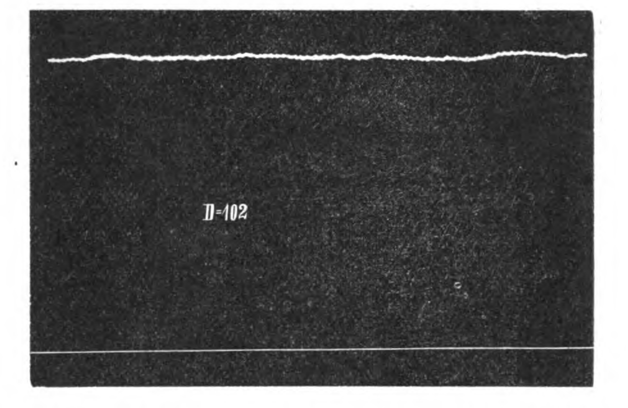
6 Stunden vor d. Tode.



K. 67

16. 3.

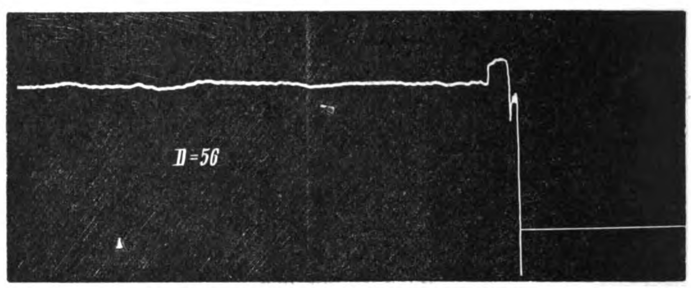
bleibt am Leben.



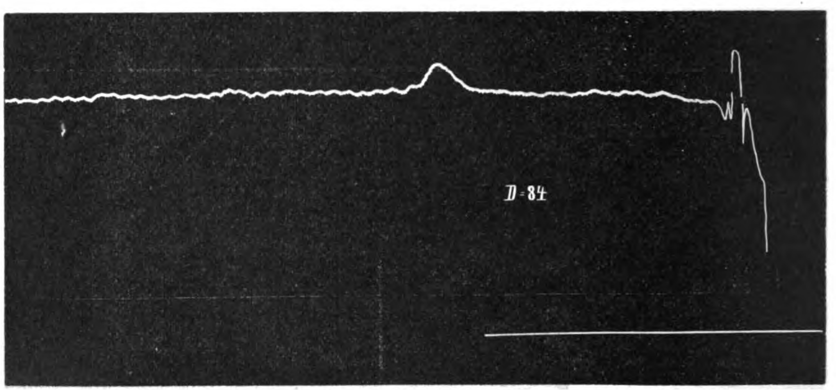
Dauer einer Viertelstunde bewirkten. Im ganzen wären diese nicht sehr ermutigenden Resultate die gleichen, wie sie von Paeßler und Iwanova schon früher veröffentlicht wurden, wenn nicht die letzten Wochen uns in einer neuen Behandlungsart Erfolge gegeben hätten, welche für die Behandlung des Collapses bei Infektionskrankheiten von großer Bedeutung zu sein scheinen.

Von der Beobachtung ausgehend, daß gerade bei der experimentellen Diphtherie die Nebennieren besonders charakteristische Veränderungen (Blutungen) aufweisen, versuchten wir durch In

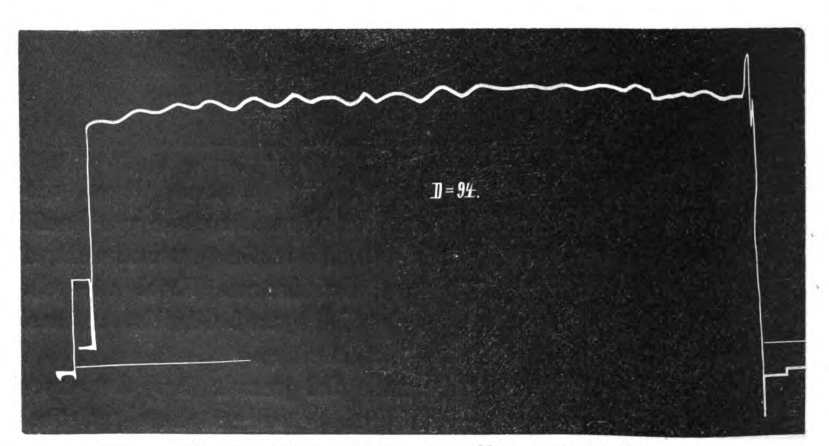
Kurve II.
Einfluß der 1 Stunde 30′ nach der Giftinjektion eingeleiteten Serumbehandlung auf den Blutdruck, gemessen nach 33 Stunden.



K. 68. (17. 3. 08 abds.) Ohne Serum.



K. 70. (17. 3. 08. abends) 6 Uhr, 1 A. E.



K. 69. 17. 3. 08, abends 7 Uhr. 400 A. E.

jektionen von Suprareninum hydrochloricum (Höchst) den schweren Collaps unserer Versuchs-Tiere zu bekämpfen. Diese Versuche hatten günstige Ergebnisse besonders, als wir von der durch Haidenhain (7) inaugurierten Therapie der Perforatiosperitonitis beim Menschen, durch intravenöse Adrenalin-Kochsalzinjektionen Kenntnis erhielten. Dieses Verfahren, von Heineke (8) und Rothschild (9) erprobt, lieferte uns erstaunliche Resultate. Tiere, welche mit einem Blutdruck von 30—40 mm Hg an das Kymographion gebracht wurden, bekamen 5 ccm einer Adrenalin-Kochsalzlösung (0,025 : 50,0) intravenös und hielten sich 30—40 Minuten auf Druck-Höhen von 110—120 mm Hg (Kurve III). Damit ging eine evidente Besserung der Atmung und Pulsbeschleunigung von 40 auf 90 Schläge einher. Cornealreflexe, welche schon erloschen waren, wurden wieder rege und Tiere, welche moribund waren und in Seitenlage verharrten, richteten sich auf, um erst nach 7 Stunden zu sterben. Wir besitzen demnach in dieser Behandlungsart eine Möglichkeit momentan eine durch nichts anderes erreichbare Wirkung zu erzielen — eine Tatsache, welche dieser Methode einen Platz in der Therapie schwerer menschlichen Diphtherien mit Sicherheit in Aussicht stellt.

II.

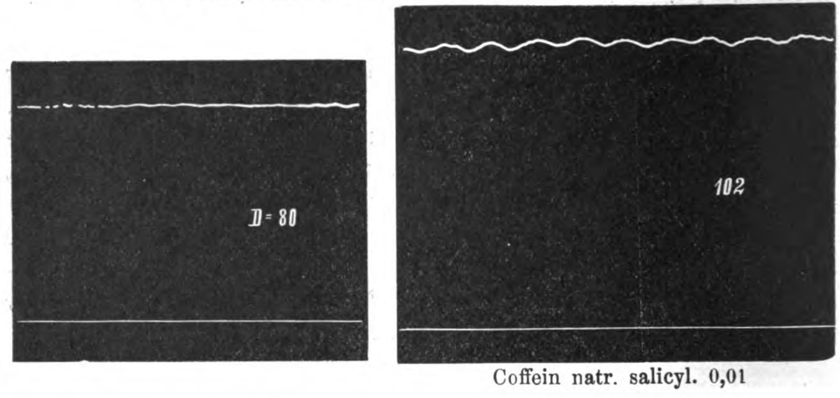
Heilungsversuche mit Höchster Diphtherieheilserum.
(v. Behring, Ehrlich).

Die nachfolgenden Versuche wurden angestellt, um zu eruieren, wie weit das Diphtherieheilserum, welches den Typus eines rein antitoxischen Serums darstellt, befähigt ist, bestehende Vergiftungen zu heilen. Es sei daher an dieser Stelle gestattet kurz darauf hinzuweisen, wie der Vorgang einer Serumheilung zu denken ist: Anschauungen, welche ausschließlich den genialen Ehrlichschen Forschungen zu danken sind.

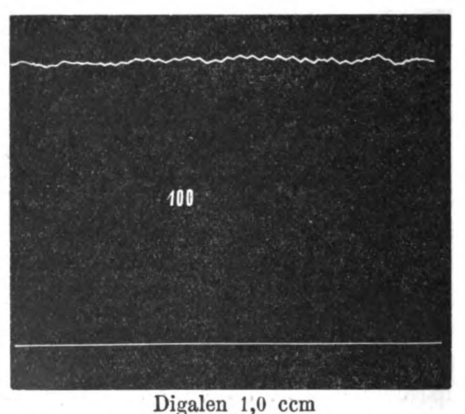
Je nachdem das Toxin fertig oder in Gestalt der giftproduzierenden Bazillen (lebende Kultur) eingeführt, je nachdem es auf intravenösem oder subkutanem Wege dem Tiere einverleibt wurde, muß man zwischen einer quantitativ begrenzten oder unbegrenzten Vergiftung unterscheiden. Demgemäß müssen jedenfalls die zur Heilung notwendigen Faktoren verschieden sein, je nachdem der Ort der Injektion und die Resorptionsmöglichkeit wechselt. Es dürfen somit Experimentalvergiftung mit bestimmten Giftmengen, nicht ohne weiteres den klinischen Intoxikationsverhältnissen am Menschen gleichgesetzt werden.

Der Diphtheriebazillus wirkt durch sein Toxin, welches durch das spezifische Antitoxin in vitro, wie in vivo neutralisiert und in eine für den Körper unschädliche Verbindung übergeführt wird. Dieses Antitoxin wird dargestellt von den durch Immunisierung überproduzierten und in die Blutbahn abgestoßenen Zellrezep-

Kurve III.
Einfluß der Medikamente auf den Blutdruck am leicht vergifteten Tier (28 Stunden nach subkutaner Injektion von 0,03 Toxin.)



Coffein natr. salicyl. 0,01

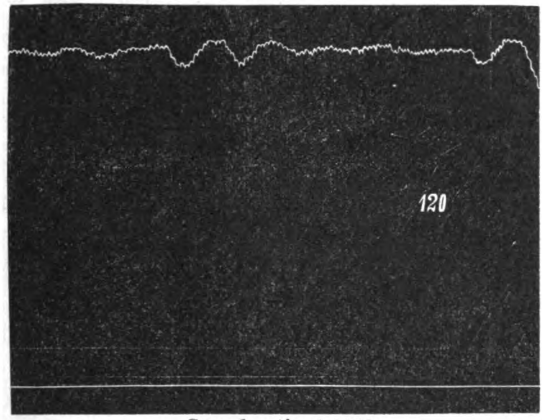


Digalen 1,0 ccm

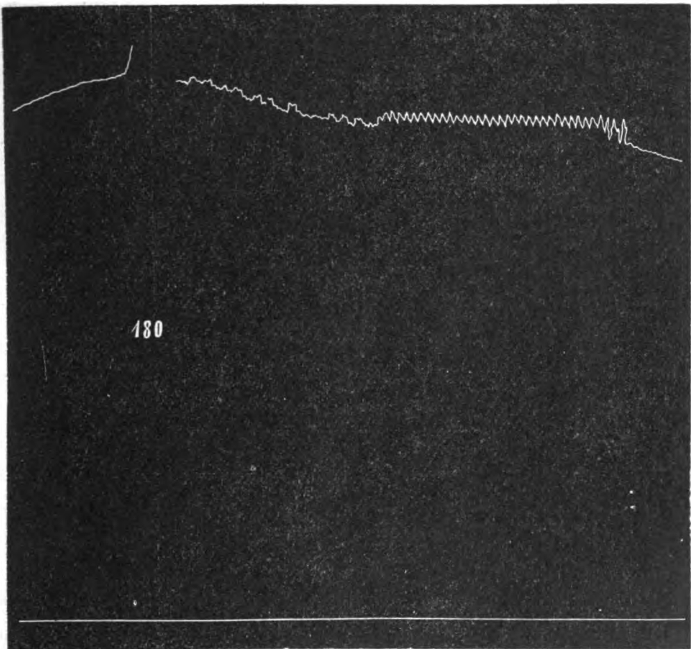
toren, welche sich mit dem Toxin verbinden. Die zu lösende Frage besteht darin, klarzustellen, wie sich die definitive Bindung des Giftes an die Zellen des Organismus, zur Neutralisierung des Toxins durch Antitoxin verhält. Mit anderen Worten: gibt es eine Möglichkeit, schon verankertes Toxin von den Zellen des Organismus durch Antitoxin loszureißen? Nur in diesem Faktum allein kann man e i n e e c h t e H e i l u n g erblicken, während

die Neutralisierung des noch im Blute kreisenden Toxins eine prophylaktische, d. h. eine Schutzwirkung darstellt. Die Frage, ob wir mit den

Kurve III.



Strophantin 0,0002



Adrenalin Kochsalzinfusion.

Serumeinspritzungen unsere Diphtheriekranken schützen oder heilen, ist wegen der bestehenden Infektion noch schwieriger zu entscheiden, als es das mit fertigem Gift angestellte Tierexperiment es erlaubt.

Über diesen Gegenstand liegen nur wenige, wenn auch um so bedeutungsvollere Arbeiten vor, welche von Marx (10), Dönitz (11), und Cruveilhier (12) angestellt worden sind.

Marx, der vornehmlich die Frage entscheiden wollte, ob das gleiche Serum einen, von einander unabhängigen schützenden und heilenden Effekt ausüben kann, kommt zum Schlusse, daß allein der Gehalt von Antitoxineinheiten, sowohl den kurativen, wie auch den schützenden Einfluß bedingt und mit der gleichen Anzahl Antitoxineinheiten stets der gleiche Effekt erreicht wird, gleichgültig ob sie einem 10fachen oder 1150fachen Serum entstammen. Er fand, daß bei subkutaner Injektion drei Stunden, bei intravenöser Einspritzung eine Stunde die Grenzfrist bedeuten, nach welcher durch Serum Heilung herbeigeführt werden kann.

Dönitz führte ähnliche Versuche, analog seinen bekannten Tetanusheilversuchen aus und fand, wie er gelegentlich des Madrider Kongresses mitteilte, daß vornehmlich die Größe der Toxindosis die Länge der Frist zwischen Giftinjektion und heilender Serumeinspritzung bestimmt. Während bei $1^1/_2$ Dosis letalis 3 Stunden vergehen dürfen, bis Serum gegeben wird, konnten die Tiere bei 60facher Dosis nur noch nach 7 Minuten gerettet werden.

Demgegenüber stellte Cruveilhier im Institut Pasteur (Paris) fest, daß der heilende Einfluß eines Serums, wie Roux es stets betont hat, unabhängig von seinem Gehalt an Antitoxin-Einheiten ist, da es ihm gelang mit bestimmten Mengen eines minderwertigen bessere Resultate, als mit den entsprechenden Dosen eines hochwertigen Serums zu erzielen.

Unsere Versuche wurden von 3 verschiedenen Gesichtspunkten angestellt und sollten

erstens die Frage entscheiden, welche Vergiftungsfrist noch eine Heilung gestattet,

zweitens welche Unterschiede bei dieser Heilung durch Dosisunterschiede zu erzielen sind, und

drittens, welche Organschädigung bei den durch Serum scheinbar oder wirklich geretteten Tieren als Folgeerscheinungen des Giftes zurückbleiben.

Die letzte dieser Fragen ist mittlerweile so umfangreich geworden, daß sie in einem besonderen zweiten Teile dieser Arbeit behandelt werden soll.

Die Versuchsanordnung der ersten Gruppe war eine einfache und schloß sich, wie nachfolgende Tabelle zeigt, eng an die Marxsche Versuchsanordnung an.

a) Kaninchenversuche.

Bei intravenöser Verabfolgung der 3fach tödlichen Dosis an Tieren von 2000 g gelang es zu retten:

nach 5′ mit 100 A. E.
„ 15′ „ 100 „
500 „
1000 „
„ 20′ „ 500 „
„ 60′ „ 400 „
„ 240′ „ nicht mehr mit 500 A. E. (kurze Lebensverlängerung).

Bei subkutaner Giftinjektion (5fach tödliche Dosis) gelang es zu retten:

nach 6 Stunden mit A. E. 1000
„ 7 „ „ „ 500 und 3000
„ 9 „ „ „ 2000
„ 10 „ „ „ 400 und 2000
„ 14 „ konnten 2000 A. E. eine große

96 statt 24 Stunden dauernde, Lebensverlängerung bewirken. Nach 20 und 23 Stunden dagegen trat keine Verlängerung des Lebens bei gleicher Menge A.-E. ein (2000 A. E).

b) Meerschweinchenversuche.

Nach subkutaner Injektion der 6fach tödlichem Dosis bei 250 g schweren Tieren gelang es

nach 3 Stunden mit 5 A. E.
„ 6 „ „ 150 „ , 500 A. E.
„ 7 „ „ 500, 400 u. 3000, 2000 A. E.
„ 9 „ „ 4000 A. E. dauernd zu heilen

und nach 20 Stunden mit 5000 eine, allerdings geringe Verlängerung zu erzielen.

Diese Zahlen sind nicht ganz so absolut zu nehmen, wie es zuerst scheint, da, wie Marx es schon konstatierte, bei langen Vergiftungszeiten (Kaninchen und Meerschweinchen) Unregelmäßigkeiten vorkommen. Diese sind aber nicht so häufig, daß sie die praktischen Schlußfolgerungen der übrigen Ergebnisse zu stürzen vermögen.

So kam z. B. folgendes Ergebnis vor:

Es erhalten mit 3fach tödlicher Dosis vergiftete Meerschweinchen nach 10 Stunden 400, 1000, 2000, 2100 A. E. Von diesen stirbt das mit 1000 behandelte, während das mit 400 A. E injizierte am Leben bleibt oder ein ebenso vergiftetes Meerschweinchen

wird nach 6 Stunden durch 100 A. E nicht geheilt, während das nach 7 Stunden mit gleicher Menge behandelte Tier davon kommt.

Die Faktoren, welche diesen Verschiedenheiten zugrunde liegen, sind nicht näher bekannt. Man kann an Unterschiede der Resorption, an Toxinbindung im Subkutangewebe, an vorangegangene Organerkrankungen usw. denken, ohne daß man mit diesen Annahmen alles erklären könnte.

Jedenfalls resultiert aus diesen Reihen der Schluß, daß es noch in später Zeit, z. B. nach 6—8 Stunden bei subkutaner Vergiftung durch große Serumdosen gelingt, Heilung herbeizuführen. Spätere Versuche werden zu beweisen haben, ob es sich hier um echte Heilungen und nicht um Schutzwirkungen handelt. Die Dosen erreichen allerdings ungeheure Werte und würden, — will man sie auf die Therapia humana projizieren, — Werte von 10000—80000 A. E erreichen. — Diese Zahlen erscheinen unseren deutschen Anschauungen größer als andern Völkern, z. B. den Amerikanern, welche schon lange die vortreffliche Wirkung der großen (30000 A.E) Seruminjektionen kennen gelernt haben (s. Osler)[1].

Übereinstimmend mit den vorerwähnten Versuchen von Marx und Dönitz war somit auch von uns die große Bedeutung der Vergiftungsfrist festgestellt worden, während wir die von Dönitz unanfechtbar nachgewiesene Wichtigkeit der Toxindosis nicht noch einmal nachzuprüfen für notwendig hielten.

Dagegen ist es nicht uninteressant zu prüfen, welche Rolle im Heilungsprozeß die Größe der Heildosis zu spielen berufen ist. Gelingt es — um die Frage zu präzisieren — mit einer sehr großen Serumdosis, zu einer Zeit, zu welcher die mäßige Menge versagt, Heilung zu erreichen? Die Wichtigkeit solcher Tatsachen für die Behandlung menschlicher Diphtherien liegt auf der Hand, da gerade in letzter Zeit sich vielfach der Wunsch geltend macht, obere Grenzen der Serumdosis aufzustellen.

Zu diesem Zwecke wurden folgende Versuchsreihen angelegt:

Versuch:

Mit der 4 fach tödlichen Giftdosis = 0,012 ccm wurden 4 gleich große Meerschweinchen injiziert. Nach 6 Stunden erhielt das zweite Tier 100 A. E, das dritte 150, das vierte 500. Das Kontrolltier stirbt nach 48 Stunden, das zweite nach 52, während das dritte und vierte gesund bleiben, jedoch zunächst stark an Gewicht abnehmen.

---

1) Inzwischen sind Mitteilungen von Gabriel, Pospischill und Eckert erschienen, welche zu gleichen Resultaten auf dem Wege der klinischen Beobachtung gelangen.

Versuch:

Bei der gleichen Versuchsanordnung erhält nach 9 Stunden Nr. 2 = 100 A. E, Nr. 3 = 1000, Nr. 4 = 4000 A E. Das Kontrolltier stirbt nach 48 Stunden, Nr. 2 nach 120 Stunden, Nr. 3 nach 150 Stunden, Nr. 4 überlebt mit großem Gewichtsverlust.

Versuch:

3 Kaninchen von ca. 2000 g erhalten intravenös die 3fach tödliche Dosis und nach einer Stunde Nr. 2 = 1 A E, No. 3 = 400 A E. Das Kontrolltier stirbt nach 32 Stunden, Nr. 2 nach 72 Stunden, No. 3 überlebt.

Versuch:

Bei gleicher Versuchsanordnung erhält:

Nr. 2 = 400 A. E
Nr. 3 und Nr. 4 je 2000 A. E.
Nr. 5 = 1000 A. E.

Von diesen stirbt das Kontrolltier nach 36 Stunden und Nr. 5 seltsamerweise (siehe vorher) nach 96 Stunden. Die übrigen bleiben am Leben (2 und 3 und 4).

Wenn somit auch hier die von Marx geschilderten Unregelmäßigkeiten bei längerer Vergiftungsfrist beobachtet wurden, so ist doch die Überlegenheit der großen Serumdosen vor den kleinen nicht zu verkennen. Es darf vor allem nicht vergessen werden, daß 1 A. E die neutralisierende Menge für 100 tödliche Dosen darstellt und die von uns als „mittlere“ bezeichnete Dosis von 100—200 A. E schon mehr als 10000 neutralisierende Dosen darstellt.

Aus diesen Reihen ist berechtigterweise der Schluß zu ziehen, daß obere Grenzen für eine Serumtherapie in Form bestimmter Zahlen, wie sie so oft mit Unrecht, zur Erleichterung der Vorschriften für den behandelnden Arzt genannt werden, sicherlich nicht berechtigt sind, so wenig, wie bei einer Diphtheriebazilleninfektion überhaupt ein genauer Maßstab für die Menge oder Stärke des resorbierten Giftes besteht. Nicht weniger wichtig ist die Art der Seruminjektion, welche intravenös zu erfolgen hat.

III.

Komplementgehalt der Diphtherie vergifteten Tiere.

Durch die einfache, aber sehr evidente Beobachtung, daß das Blut schwerkranker Diptherietiere, zu einem inaktiven haemolytischen System gefügt, nicht imstande war, Hämolyse hervorzurufen, vor allem aber durch Moros (13) Arbeit über den Komplementgehalt des Blutes bei Infektionskrankheiten wurden wir veranlaßt, diesen Verhältnissen etwas genauer nachzugehen. Moro hatte gefunden, daß das Komplement während der Fieberperiode in der Regel steigt, während ein Sinken desselben eine ungünstige Prognose zu stellen

gestattet. Wir verfuhren daher zur Messung der Komplementfähigkeit des Serums unserer Versuchstiere derart, daß wir

1. Ochsenblut (5% Aufschwemmung),

2. inaktiviertes Serum eines mit Ochsenblut vorbehandelten Kaninchens und

3. das Serum unserer vergifteten Kaninchen in bestimmten Mengenverhältnissen zusammenbrachten und bei 37°. auf einander einwirken ließen.

Versuch:

1 ccm einer 5% Ochsenblutaufschwemmung + 0,02 inaktiviertes Serum (Kaninchen mit Ochsenblut vorbehandelt) + wechselnde Mengen (0,2—0,04) eines zu prüfenden Serums wurden 1 Stunde bei 37°, dann 24 Stunden im Eisschrank gehalten und das Resultat abgelesen.

Bei Verwendung eines normalen Serums als 3 ergab sich:

1 ccm Ochsenblut + 0,01 Aufschwemmung vorbehandelten Serums		
	0,3	komplette Hämolyse
	0,2	komplette Hämolyse
	0,1	komplette Hämolyse
	0,075	komplette Hämolyse
	0,05	komplette Hämolyse
	0,04	starke Hämolyse
	0,025	schwache doch deutliche Hämolyse.

Bei Verwendung des Serums eines diphtherie-vergifteten Tieres (8 Stunden ante mortem):

0,15 schwache, doch deutliche Hämolyse
0,1 Spuren vom Hämolyse
darunter = 0 = ungelöst.

Bei Verwendung eines anderen diphtheriekranken Tieres (1/2 Std. a. m.)

0,4	Spuren von Hämolyse
0,3	Spuren von Hämolyse
0,2	Spuren von Hämolyse
0,1	= 0
0,05	= 0

Interessant und beweisend ist ein Versuch, welcher das Serum desselben Tieres vor und nach der Vergiftung benutzt: bei gleichem hämolytischen System lösen vorher Mengen von 0,15—0,025, nachher 0,15 bis 0,1 während schon 0,075 völlig wirkungslos bleiben.

Einmal gelang es im Serum eines solchen Tieres nicht nur eine schon wesentliche Verminderung des Komplementsgehalts nachzuweisen, sondern auch zu zeigen, daß dieses Serum normales Komplement zu zerstören vermochte.

Versuch:

	Krankenserum	Normalserum	Amboceptor	Rinderblut 5 %
a	0,5	0,15	0,01	1,0
	0,3	0,15		
	0,2	0,15		
b	0,1			
	0,05	0,15		
	0,09	0,15		

während die mit a bezeichneten Röhren ungelöst blieben, waren die b Röhren in gleichem Maße gelöst.

Dieses Phänomen, welches übrigens nur sehr unregelmäßig auftrat, wies uns darauf hin, Reagensglasversuche anzustellen, um zu entscheiden, ob die Komplementverminderung der tödlich erkrankten Tiere nur ein Symptom des Todes oder eine Eigenschaft des Diphteriegiftes als solches darstellt. Es wurden zur Klärung dieser Frage eine große Reihe von Versuchen angestellt, indem bei einem genau austitrierten hämolytischem System bestimmte Mengen Normalserum verwendet wurden, welche vorher der Einwirkung abgemessener Mengen Diphtherietoxins ausgesetzt worden waren.

Versuch.

Rinderblut (5 %)	vorbehandeltes Serum	normales Serum		Diphtheriegift	Resultat
1,0	0,025	0,1	a	0,01	
				0,0075	0
				0,05	
			b	0,0025	+
			c	0,001	0
				0,0005	
			d	0,00	+

Das Ergebnis dieser Reihe, die häufig wiederholt wurde, war ein sehr auffallendes, da die größten und kleinsten Dosen Diphtherietoxins eine hemmende, die mittleren eine beschleunigende Wirkung besaßen, da a und c ungelöst, b und d gelöst waren.

Bei der Eigenart des Befundes wurde sofort ein Kontrollversuch mit frischer Toluolbouillon und Diphtherietoxin angestellt und das Ergebnis war in allen Reihen das gleiche. Mittlere Dosen der mit Toluol gesättigten 2 proz. Peptonbouillon, welche allein selbst in größerer Menge nicht hämolytisch wirken, begünstigen in bestimmten mittleren Dosen die spezifische Hämolyse.

Besonders klar tritt diese Wirkung in der Versuchsanordnung hervor, welche fallende Mengen Di-toxin einwirken läßt auf ein an und für sich ungenügendes Komplement und dieses zu einem lösenden erhebt.

Versuch:

Rinderblut	Amboceptor	Normalserum kompl.		Di-toxin	
				0,02	+
				0,01	+
1,0	0,01	0,05	a	0,0075	+
				0,005	+
				0,0025	+
			Kontrolle	— —	0

Während die Kontrolle ungelöst bleibt, werden die mit a bezeichneten Röhren zuerst und komplett gelöst.

Dieses Phänomen, so interessant es an und für sich ist, erschwerte das Studium der Komplementbeeinflussung durch Diphtheriegift in vitro derartig, daß diese Frage vorerst in suspenso gelassen werden mußte.

Besonders kompliziert gestalteten sich die Verhältnisse bei der Einwirkung des Diphtheriegiftes in Gestalt von Toluolbouillon durch die Tatsache, daß Pepton an und für sich in größeren Dosen Komplement absorbiert und Toluol eine ähnliche Wirkung hat. Daher blieben auch alle Absättigungsversuche, ebenso die Zerstörung der Toxine durch Hitze, ohne Erfolg und die Tatsache allein, daß der Komplementgehalt in vitro sinkt, während die Toluolbouillon an sich einen begünstigenden Effekt auf die spezifische Hämolyse ausübt, sind die einzigen sicheren Resultate dieser langen und zahlreichen Versuchsreihen.

Herr Professor von Dungern hatte die Güte, mir für diese Beobachtung seinen Rat zu erteilen und sie zu kontrollieren.

IV.

Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen während der Diphtherievergiftung gegenüber anisotonischen Salzlösungen.

Der Gedanke, die Resistenz der roten Blutkörperchen diphtheriekranker Tiere zu prüfen, wurde nahegelegt durch die Tatsache, daß diphtherievergiftete Tiere bestimmten Salzlösungen (Magnesiumsulfat) gegenüber eine auffallende Empfindlichkeit zeigen. Erinnern wir uns gleichzeitig der häufigen Anämie und Hämoglobinverminderung diphtheriekranker Menschen, so lag der Gedanke nahe, an eine besondere Einwirkung des Toxins auf die Erythrozyten zu denken. Sorgfältig durchgeführte Reagensglasversuche zeigten, daß ein echtes Hämolysin, im Sinne des Staphylolysins nicht in demselben enthalten ist und machten den komplizierten Weg eines indirekten Nachweises notwendig.

Zahlreiche Arbeiten hatten den Einfluß des Toxins auf die Leukozyten im Sinne einer häufigen und starken Hyperleukozytose studiert, nur Kuchargensky (14) hatte sich mit den Veränderungen der roten Blutkörperchen beschäftigt. Er konnte regelmäßig eine Verminderung ihrer Anzahl und ihres Hämoglobingehaltes nachweisen. Resistenzveränderungen roter Blutkörperchen gegenüber Salzlösungen hat in letzter Zeit vor allem Widal (15) bei verschiedenen Lebererkrankungen beobachtet und seinen Angaben folgend verfuhren wir folgendermaßen:

Aus einer Ohrvene wurden von einem Kaninchen 5 ccm Blut entnommen, defibriniert und sorgfältig mit physiologischer Kochsalzlösung mehrmals gewaschen. Nur solche Proben werden zu weiteren Versuchen verwendet, welche durch gelbes oder farbloses Aussehen der Spülflüssigkeit anzeigten, daß Blutkörperchen nicht zugrunde gegangen sind. Die so gewonnenen Zellen werden auf 100 ccm mittels 0,8 prozentiger Kochsalzlösung aufgefüllt und in besonders präparierte Agglutinationsgläser in Mengen von je 1 ccm verteilt In diese Gläser (1—14) wird 1 ccm einer 0,8—0,24 proz. Kochsalzlösung gefüllt und zu dieser Mischung die vorerwähnte 5 proz. Suspension der zu prüfenden Blutkörperchen gefügt.

Die einzelnen Gläser differieren stets um 0,05 ccm = 1/20 einer 0,8 proz. Kochsalzlösung und bilden eine feststehende brauchbare Skala. In der Regel wurde so verfahren, daß die Blutkörperchen des gleichen Tieres vor und nach der Vergiftung geprüft wurden, da sich herausstellte, daß normale Tiere greifbare Unterschiede unter einander darbieten.

Folgendes Schema eines Versuchs gibt über die Blutveränderung Aufschluß:

Röhre	Tier während der Vergiftung	Tier vor der Vergiftung
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0

Fortsetzung

Röhre	Tier während der Vergiftung	Tier vor der Vergiftung
10	0	0
11	0	0
12	Spur Lösung	0
13	stärkere Lösg.	0
14	starke Lösung	0
15	„	0
16	„	Spur Lösung
17	„	stärkere Lösung

In der Regel betrug die Differenz des normalen und Diphtherieblutes einen Abstand von 3—4 Röhren = 0,15—0,2 einer 0,8 proz.

Kochsalzlösung. Einige Tiere, welche eines sehr akuten Gifttodes (20—22 Stunden) starben, erlagen offenbar zu schnell, um die charakteristische Veränderung aufzuweisen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei menschlichen Diphtheriefällen, bei denen eine lange dauernde, starke Giftresorption stattfindet, dieses Phänomen noch besser ausgebildet ist, als bei der experimentellen Vergiftung. Es ist so leicht und einfach auszuführen, daß die Mühe, es auf seinen prognostischen und diagnostischen Wert zu prüfen, sich wohl verlohnen könnte.

Schlußbetrachtungen.

Aus vorliegenden Versuchen, welche naturgemäß im Hinblick auf die menschliche Diphtherie und ihre Behandlung unternommen wurden, ergeben sich mancherlei Folgerungen über Wirkung, Anwendung und Dosierung des Heilserums, welche mit den augenblicklich gangbaren Anschauungen scheinbar arg kontrastieren.

Wenn wir aus dem ersten Abschnitt über die Blutdrucksenkungen und ihre Behandlung gesehen haben, daß gewaltige Unterschiede in der Wirkung des Serums je nach der Menge des injizierten Antitoxins zu verzeichnen waren, wenn wir vor allem die zu diesem Zwecke angewendeten Mengen berücksichtigen, welche für 250 g Meerschwein über 400 A.E. und für 2000 g Kaninchen über 2000 A.E. fordern, so berührt es seltsam, daß unsere gebräuchlichen therapeutischen Vorschriften bei menschlicher Diphtherie nur selten Dosen von 2000 oder mehr A.E. aufweisen. Wenn es heute noch immer Skeptiker hinsichtlich der Wirkung des Antitoxins gibt, so ist nach unserer Meinung nicht zum wenigsten diese, nach materiellen und äußeren Gründen getroffene Fixierung der Dosis dafür verantwortlich zu machen. Es gibt für die Antitoxinbehandlung der Diphtherie, vorausgesetzt, daß sie mit karbolfreiem Serum ausgeführt wird, überhaupt keine obere Grenze. Wenn Osler in seinem Lehrbuch von der spezifischen Behandlung der Diphtherie sagt, daß sie zwischen 8—70000 A.E. schwanke, so ist er unseren deutschen Anschauungen schon lange gewaltig vorausgeeilt. Gewiß ist es dringend wünschenswert die spezifische Behandlung so früh als nur irgend möglich einzuleiten. Aber andererseits gibt es für eine Serumbehandlung kein „zu spät“, denn experimentell ließ sich fast in allen Fällen eine Verlängerung des Lebens selbst durch späte Seruminjektionen erzielen. Resümieren wir also zunächst hinsichtlich der Dosis und des Zeitpunktes

dahin, daß stets, selbst in verzweifelten Fällen ein Heilversuch mit einer großen Dosis (20000 bis 50000 A.E.) gemacht werden muß, so ist es nicht minder wichtig diesen Eingriff, wie ebenfalls die Amerikaner es schon seit 3 Jahren getan haben, auf intravenösem Wege auszuführen. Vorbedingung für diese Behandlungsart, welche durch Veit und seine Schüler (16) für das Antistreptokokkenserum mit gutem Erfolge begonnen wurde, ist steriles, karbolfreies und klares Pferdeserum, welches unbedenklich in Dosen von 30—50 ccm infundiert werden darf. Nicht allein die Tatsache, daß damit sicher ein Vorsprung von 3 bis 4 Stunden gewonnen wird (Dönitz), muß zu einer solchen Maßregel führen, sondern vor allem die Möglichkeit, daß ein großer Teil des Antitoxins auf dem Resorptionswege durch Gift gebunden werden kann, welches sich im Unterhautzellgewebe befindet. Ein Teil der Antitoxine geht so verloren, bevor er in die Blutbahn und damit an die lebenswichtigen Organe gelangt. Der gefürchtete Spättod bei Diphtherie erfolgt in erster Linie durch Veränderungen des Herzmuskels, der Nieren und vielleicht der Leber. Diese Organe können durch Serum geschützt werden, selbst wenn die Zeit schon erheblich vorgeschritten ist.

Die heute herrschende Anschauung, daß das Serum auf die Kreislaufsveränderungen keinen Einfluß habe, trifft nicht zu. Wir sahen, daß der Blutdruck indirekt durch das giftneutralisierende Serum beeinflußt wird, wenn auch nur bei frühzeitiger Anwendung und sahen, daß Tiere wochenlang ohne Herzveränderungen leben, vorausgesetzt, daß die angewandte Serummenge hinreichend groß gewesen ist. Wie ist die so tief eingewurzelte Anschauung zu erklären, daß das antitoxische Diphtherie-Serum auf Herz und Nieren nicht wirken kann, sondern nur die diphtherischen Halsveränderungen beeinflußt? Die wahrscheinliche Erklärung dieser Anschauung liegt in zwei Hauptgründen. Einmal ist, wie schon erwähnt, die von uns angewendete Menge der Antitoxine viel zu klein, um große Wirkungen zu erzielen, sodann achten wir nur auf die lokalen sichtbaren Wirkungen, weil wir leider gewohnt sind, Diphtheriefälle nach dem Aussehen der Primärinfektion zu beurteilen: eine Anschauung, welche für keine andere Infektion zu Recht besteht. Vergegenwärtigen wir uns, daß es sich bei der Diphtherie nicht nur um eine Affektion des Halses, sondern vor allem um eine Intoxikation des Gesamtorganismus und ihre Folgen handelt, so erscheint es seltsam, daß alle Vorschriften bei dieser Krankheit über Anwendung und Dosierung des Serums, vom Befund des Halses ab-

hängig gemacht werden. Es muß zugegeben werden, daß die Feststellung eventueller Progredienz des Prozesses wichtig ist und aus einer solchen auf eine hohe Toxinbildung der Bazillen geschlossen werden kann. Niemals aber darf damit, wie es so häufig geschieht, eine Vernachlässigung des Pulses und des Blutdruckes, der Herzkraft und der Nierentätigkeit (s. Teil II) Hand in Hand gehen. Der entscheidende Kampf bei der Diphtherie wird mehr im Gefäßzentrum und der Herzmuskulatar als im Halse gekämpft. Jener als leicht kontrollierbar ist nur ein geringwertiger Indikator für die Prognose und Therapie der Diphtherieintoxikation, während er für die viel weniger wichtige Infektion einen guten Maßstab abgibt. Wir haben aber bei dieser Krankheit in erster Linie die Intoxikation zu bekämpfen, wie es uns die Tatsache, daß wir in Deutschland ein rein antitoxisches Serum gebrauchen, zur Genüge lehrt.

Die Frage, ob wir recht daran tun, nicht dem Rate Rouxs, Wassermanns (18), Sclavos und anderer zu folgen und kombiniert zu immunisieren, ist bisher nicht gelöst. Viel kann mit dem bisherigen System sicher nicht verloren werden, sofern wir eine so große Menge Antitoxin im Überschuß injizieren, daß wir imstande sind mit dem Reserveantitoxin das dauernd neugebildete Toxin abzusättigen und unschädlich zu machen. Klar ist aber auch, daß wir, so lange wir durch bakterizides Diphtherieserum nicht direkt auf die Infektion einwirken, diesen Überschuß notwendig gebrauchen. Mit diesem Faktum erklärt sich der manchmal ausbleibende Heileffekt, vor allem wenn nach dem von den Fabriken empfohlenen Modus der wiederholten kleinen Injektion verfahren wird. Nach den wichtigen von Sacharoff (17) im Ehrlichschen Institut gefundenen Resultaten wissen wir, daß gerade das Pferdeserum schnell Eiweißantikörper zu bilden imstande ist, welche zugleich wie Serumeiweiß auch Antitoyin unwirksam zu machen vermögen. Liegen demnach mehr als 5 Tage und weniger als 1 Jahr zwischen zwei Injektionen, so ist die letztgemachte Einspritzung, welche stets Überempfindlichkeitssymptome auslöst, völlig zwecklos.

Alle diese Momente weisen stets von neuem auf den bisher nicht genügend betonten Grundsatz, bei allen schwersten, mittelschweren und schweren Diphtheriefällen auf einmal eine große Menge Antitoxin, am besten intravenös, einzuführen und in der Beurteilung des Falles sich nicht nur nach dem Verhalten des Halsbelags, sondern vor allem nach der Beschaffenheit der Kreis-

laufsorgane und des Blutdrucks zu richten. Prognostisch kann neben diesen Momenten auf den Komplementgehalt des Blutes und das Verhalten der Blutkörperchen Wert gelegt werden, wodurch es vielleicht gelingen wird Schlüsse auf den Grad der Intoxikation und die Resistenzfähigkeit der Organe zu ziehen.

Vor allem aber verdient hier als Behandlung des Diphtheriekollapses die neue von Heidenhain empfohlene Methode der Adrenalin-Kochsalzinfusion dringend der Beachtung, da es dank dieser vielleicht möglich ist, dem Serum die Frist zu verschaffen, Heilwirkungen zu entfalten. An der echten und sicheren Heil- und Schutzwirkung des Serums ist nach unseren Versuchen nicht zu zweifeln, wohl aber läßt sich die Empfindung nicht abweisen, daß wir dieses wundervolle Werk v. Behrings und Ehrlichs zu frühzeitig in bestimmten und starren Grenzen fixiert und ihm so die Möglichkeit genommen haben, seine wahren Heilwirkungen in vollem Maße zu entfalten.

Schlußsätze.

1.

Die experimentelle Vergiftung mit Diphtherietoxin geht mit nachweisbarer Blutdrucksenkung einher. Dieselbe setzt nach einer in der Regel 24—30 Stunden dauernden Latenzzeit ein und schreitet dauernd bis zum Tode vor. (Gottlieb, Rolly.)

2.

Es gelingt durch rechtzeitig einverleibte Dosen Heilserum die dem Diphtherietod vorangehende Drucksenkung zu verhindern, durch unzureichende Serummengen hinauszuschieben.

3.

Selbst die größte Serumgabe vermag eine bereits vorhandene Drucksenkung nicht aufzuheben.

4.

Die einzige Behandlungsart, welche am schwerkranken Tiere Momentanerfolge erzielt, ist die Adrenalinkochsalz-Infusion nach Heidenhain.

5.

Die Heilung von Diphtherievergiftung (3fach — 6fach tödliche Dosis) gelingt durch Injektion von Heilserum bis 9 Stunden nach subkutaner, bis 1½ Std. nach intravenöser Injektion des Giftes.

6.

In vorgeschritteneren Stadien der Intoxikation wirken kleine Serumdosen lebenverlängernd, große heilend.

7.

Die Vergiftung geht beim Tiere mit nachweisbarer Verringerung des Komplementgehaltes einher.

8.

In Vitro vermag Diphtherietoxin in größeren Dosen Komplement zu vernichten.

Dieses Faktum wird zum Teil durch das, der Peptonbouillon innewohnende Vermögen in mittleren Dosen die spezifische Hämolyse zu begünstigen, verdeckt.

9.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen eines Diphtherie- vergifteten Tieres gegenüber anisotonischer Salzlösung ist herabgesetzt.

Literatur.

1. Berl. klin. Wochenschrift 1895. N. 51/52.
2. Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 77.
3. Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 51. H. 1 u. 2.
4. Archiv für experim. Pathol. Bd. 72.
5. Deutsche med. Wochenschr. 1908.
6. Medizinische Klinik 1905 N. 25.
7. Mitteilungen aus den Grenzgebieten 1908 Bd. 18.
8. Archiv für klin. Medizin 1907.
9. Deutsche med. Wochenschr. 1908 N. 6 und Münchn. med. Wochenschr. N. 12.
10. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1901 Bd. 38.
11. Archiv. internat. de Pharmakodynamie 1899 t. 5.
12. Annales de l'Institut Pasteur 1905.
13. Wiener med. Wochenschrift 1908.
14. Wratsch 1904.
15. Presse medicale 1907. 3 Octobre.
16. Gynäkologentag Dresden 1907.
17. Zertralblatt für Bakteriologie Bd. 39.
18. Deutsche med. Wochenschrift 1902.

XI.

Aus der I. Med. Abteilung des städt. Krankenhauses zu Padua.
(Vorstand: Primärarzt Dr. d'Ancona.)

Über den Wert der Froschbulbus-Reaktion und einige Eigenschaften des Adrenalins.

Von

Dr. Giuseppe Comessatti, I. Assistent in der Abteilung.

Bei der Verwertung der zuerst von Meltzer [1]) erwähnten Wirkung des Adrealins am enukleirten Froschauge, soll man nicht vergessen, daß die von Ehrmann ausgeführten Versuche [2]) nur bewiesen haben, daß diese Reaktion gegen stark verdünnte, wässerige, aber bekannte Adrenalinlösungen eine in höchstem Grade empfindliche ist. Das Adrenalin wirkt auf das enukleirte Froschauge stark mydriatisch, aber nicht jede Substanz, die unter gleichen Versuchsbedingungen mydriatisch wirkt, ist Adrenalin.

Außerdem ist der Mechanismus der mydriatischen Adrenalinwirkung bis jetzt nicht vollständig bekannt, auch deshalb darf man nicht diesen als einen für Adrenalin spezifischen und nicht mehreren anderen Substanzen, die normalerweise oder zufällig im menschlichen Blut sich befinden können, zukommend betrachten. Tatsächlich haben neuerdings Ehrmann [2]), Vatermann und Boddaert [3]) wahrgenommen, daß auch einige Salze, das Brenzkatechin, das Hydrochinon, die Salizysläure eine mydriatische Wirkung auf das enukleirte Froschauge ausüben können.

In Bezug auf das Vorkommen von mydriatisch wirkenden Substanzen im menschlichen Harn will ich hier nur erwähnen, daß

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. 59. 458. 1908.

2) Ehrmann, Über eine physiol. Wertbestimmung des Adrenalins etc., Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, Bd. 53.

3) Ehrmann, zitiert nach Vatermann und Boddaert, Deutsche med. Woch., 1908, Heft 25.

Bouchard[1]) zuerst die Anwesenheit einer, beim Frosch nach subkutaner Einspritzung, mydriatisch wirkenden Substanz, bei mehreren pathologischen Zuständen, insbesondere bei Urämie im Harn konstatiert hat. Obwohl die Versuchsbedingungen nicht vergleichbar sind (Bouchard's Versuche beziehen sich nicht auf das enukleirte Froschauge) so bleibt doch dieser Befund, der sich auf die mydriatische Wirkung des Harns bei krankhaften Zuständen bezieht, jedenfalls erwähnenswert.

Nachdem Pal[2]) seine Untersuchungen über die mydriatische Wirkung des Harns bei gesunden, nephritischen Individuen und bei Schwangeren publiziert hatte und auf Grund derselben die häufige Anwesenheit von mydriatisch wirkenden Substanzen im Harn von Nephritikern behauptete, habe ich zahlreiche Versuche über diese Reaktion des Harns und des Blutserums bei gesunden und kranken Individuen angestellt.

Bei meinen Versuchen, die die Zahl von 500 übersteigen, habe ich das von Ehrmann angewandte Verfahren, mit einigen Abweichungen konstant angewendet.

Die am meisten benutzten Frösche waren die „Rana temporaria“ und die „Hyla arborea“.

Von den zwei Froschaugen wurde das eine im Blutserum oder im Harn, das andere (Kontrollbulbus) in physiologischer Kochsalzlösung oder in Ringerscher Flüssigkeit gehalten.

Als Kontrollflüssigkeit benutzte ich mehrmals auch durch Philippsons Röhrchen für 24 Stunden dialysierten normalen Harn, respektive Blutserum.

Vor dem Versuche wurden die Pupillen durch starke elektrische Belichtung myotisch gemacht; während des Versuchs blieben die Augäpfel in gleichen Beleuchtungsverhältnissen.

Die Flüssigkeiten (Blutserum, Harn), mit welchen ich diese Reaktion am Froschbulbus studierte, und die betreffenden Augäpfel wurden in kleine Reagenzröhrchen eingelegt: so war die Wahrnahme der Aenderung der Pupillenweite, ohne die Bulbi herausnehmen zu müssen, bequemer möglich. Vor dem Versuch und während desselben für eine Periode von zwei Stunden, wurde der Querdurchmesser der Pupillen und die Beschaffenheit des Pupillenrandes notiert.

Bei einer Versuchsreihe trennte ich die Froschaugen zur Vermeidung jeder Wunde mit einem schmalen, aus weichen und knöchernen Teilen bestehenden Saum umgeben, ab. Da ich bei einigen Vorversuchen bemerkt hatte, daß bei Froschaugen, die stundenlang im Harn gehalten werden, manchmal eine starke Trübung und Schwellung

---

1) Bouchard, citiert nach Ascoli, Vorlesungen über Urämie, Jena, Fischer, 1903.

2) Pal, Über das Vorkommen mydriatisch wirkender Substanzen im Harn, Deutsche med. Woch. 1907, Heft 2.

der Linse eintritt (eine Veränderung die den Versuch zweifellos stört), benutzte ich bei allen meinen Untersuchungen mit Harn, nur den Harn, der für 2—3 Stunden der Dialyse mit Philippson's Röhrchen unterzogen worden war, nachdem ich durch Vorversuche sichergestellt hatte, daß eine so kurze Dialysierung die stark mydriatische Wirkung von wässrigen, sehr verdünnten Adrenalinlösungen (2 Tropfen der käuflichen Adrenalinlösung auf 20 ccm H_2O), im Harn und im Blutserum nicht beeinflußt.

Die vorhergehende Dialyse beseitigte die die Linse verändernde Substanz, und ermöglichte die Wahrnehmung einer eventuell im Harn enthaltenen, mydriatisch wirkenden Substanz.

Um sicher festzustellen, ob die Salze des Harns die Ursache der Trübung und Schwellung der Linse waren und zu untersuchen, ob dieselben, wie neuerdings Ehrmann annimmt, tatsächlich mydriatisch wirken können, habe ich mehrere Versuche mit wässerigen Kochsalzlösungen von verschiedenem Konzentrationsgrade ausgeführt.

Ich fasse die betreffenden Resultate, die ich konstatiert habe, in der folgenden Tabelle, bei welcher die Aenderungen der Pupillenweite durch Messungen des queren Durchmessers ausgedrückt sind, kurz zusammen.

Tabelle.

Der Quer-Durchmesser beträgt	NaCl in %				
	5	2,5	1,25	0,60	0,30
vor dem Versuche	3,5	3,5 mm	3 mm	2 mm	2,5 mm
nach 30 Minuten	leichte Trübung der Linse	keine Änderung	3,5 „	3 „	3,5 „
nach 60 Minuten	starke Trübung mit Schwellung der Linse	leichte Trübung der Linse	3,5 „	4 „	4 „
nach 2 Stunden	—	—	3,5 „	4 „	4,6 „
	1	0,50	0,25	0,12	0,60
vor dem Versuche	3,5 mm	3,5 mm	4 mm	4 mm	3 mm
nach 30 Minuten	3,5 „	4 „	4,5 „	4,5 „	3,5 „
nach 60 Minuten	4 „	4 „	5 „	4,5 „	4 „
nach 2 Stunden	4,5 „	4 „	5,5 „	5 „	4 „

Aus diesen und anderen Untersuchungen, die ich hier der Kürze wegen nicht mitteile, geht hervor, daß wässerige Kochsalzlösungen eine obwohl nicht prompte mydriatische Wirkung ausüben können und daß die Lösungen, die über 1,25 % Kochsalz enthalten, eine Trübung der Linse erzeugen können.

Deshalb ist es wahrscheinlich, daß das von mir mit menschlichem Harn beobachtete Phänomen von der Anwesenheit des Harnkochsalzes in demselben, wenn nicht ausschließlich, doch größtenteils abhängig sein konnte.

Bekanntlich ist in normalem Harn die durchschnittliche Prozentmenge des Kochsalzes 1,023 ‰; bei pathologischen Zuständen ist dagegen dieser Wert, wegen der Schwankungen der Harnmenge und der täglich von den Nieren ausgeschiedenen Kochsalzmenge, absoluten und relativen Schwankungen ausgesetzt.

Es folgt daraus, daß der Wert der mit Harn beobachteten Froschbulbusreaktion in Bezug auf seine Bedeutung für die eventuelle Anwesenheit von Adrenalin sehr beschränkt sein muß.

Dieses Ergebnis stimmt mit den neuerdings von Diem konstatierten Resultaten vollkommen überein.

Schon aus Palschen Untersuchungen, bei denen in 24 Fällen von Nephritis diese Reaktion mit dem Blutserum nur zweimal positiv ausfiel, dagegen bei 28 der gesamten untersuchten Fälle von Nephritis die Reaktion mit dem Harn bei 78 % der Fälle positiv gelang, ging der äußerst geringe Wert dieser Reaktion mit solchen Versuchsbedingungen deutlich hervor: Es ist klar, daß bei diesen und gleichartigen Untersuchungen die mydriatische Wirkung des Blutserums nicht ohne weiteres auf dieselbe Substanz, die im Harn mydriatisch wirkte, zurückgeführt werden darf.

Außerdem habe ich bemerkt, wie unten besprochen werden wird, daß das dem Blutserum hinzugefügte Adrenalin, besser als im Harn wirkt und seine physiologischen Wirkungsfähigkeiten behält.

In 20 Fällen von nicht renalen Krankheiten, bei denen diese Reaktion mit Harn von mir untersucht wurde, war dieselbe bei 10, d. i. 50 % vorhanden.

Auch in diesem Punkt stimmen meine Resultate mit denen, die letzthin Diem konstatiert hat[1]) und bei denen der Prozentwert der positiven Resultate bei nephritischen und nicht nephritischen Individuen fast gleich war (55 %), vollständig überein.

Ich will hier auch kurz erwähnen, daß Diem, im Gegensatz zu den Palschen Resultaten, in 20 Fällen von Schwangeren, nur bei 3 sicher positive, bei 3 zweifelhafte, und von der chemischen Reaktion des Harns unabhängige, Bulbusreaktionen beobachtete.

Bei 25 Fällen von Nephritis (darunter 8 Fälle von interstitieller Nephritis mit Urämie) wirkte der Harn bei 12 mydriatisch, nämlich in 12 Fällen ohne Urämie bei 2 positiv; in 8 Fällen von interstitiellen Nephritis mit Urämie bei 6 positiv (Diem).

In 58 Fällen von nicht renalen Krankheiten fiel diese Reaktion bei 32 positiv aus (also bei 55 %), bei 17 negativ (also bei 29 %), bei 9 zweifelhaft (16 %).

---

1) Diem, Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 94, Heft 1—2, 1908.

In 27 Fällen von fieberhaften Krankheiten war diese Reaktion bei 20 positiv (74 %), bei 4 negativ (15 %), bei 3 unsicher (Diem).

Bei meinen Untersuchungen mit nephritischem Harn habe ich zuerst das Fehlen eines Verhältnisses zwischen Blutdruck und das Vorkommen im Harn von mydriatisch wirkenden Substanzen konstatiert. Dieser letzte Befund war später von Diem bestätigt worden[1]).

Wegen des geringen Wertes der mit Harn positiv ausfallenden Froschbulbusreaktion setzte ich meine Untersuchungen, ohne dieselbe zu benutzen, fort.

* * *

Die von Vatermann und Boddaert[2]) ausgeführte Konstatierung der mydriatischen Wirkung von seiten der verschiedenen Substanzen (schwache, wässrige Brenzkatechinlösungen, Salizylsäure, Hydrochinon, Resorcin) die normalerweise (vielleicht das Brenzkatechin) oder zufällig im menschlichen Organismus sich befinden können, schien den Wert der Froschbulbusreaktion noch mehr herabgesetzt zu haben.

Da unter diesen Substanzen das Brenzkatechin am stärksten auf das enukleirte Froschauge mydriatisch wirkt, so schien mir ein Vergleich in der Wirkungsintensität zwischen Brenzkatechin und Adrenalin, bei gleich verdünnten Lösungen als indiziert.

Auf Grund meiner in dieser Richtung ausgeführten Versuche (das Adrenalin und das Brenzkatechin wurde mit physiologischer Kochsalzlösung stark verdünnt) und der betreffenden Resultate bin ich zu dem Schluß gekommen, daß die mydriatische Wirkung der Adrenalinlösungen eine mindestens zehnfach stärkere ist als die der gleich konzentrierten Brenzkatechinlösungen.

Vatermann und Boddaert haben die Abhängigkeit der von Schur und Wiesel mit Blutserum des Nephritikers beobachtete Vulpianische Reaktion von der Anwesenheit von Adrenalin in Zweifel gezogen.

Schur und Wiesel selbst[3]) haben die Abhängigkeit dieser Reaktion bei von ihnen untersuchten Fällen von der Anwesenheit von Brenzkatechin nicht ausschließen können.

Tatsächlich ist die Vulpiansche Reaktion dem Adrenalin und dem Brenzkatechin gemeinsam.

Darüber glaube ich folgendes bemerken zu dürfen.

---

1) Vgl. Comessatti, Nephritis u. hypertensive Substanzen, Mitteilungen der medizinischen Akademie zu Padua; Gazzetta degli ospedali e delle Cliniche, 1908, März.

2) Vatermann u. Boddaert, loc. cit.

3) Schur u. Wiesel, Zur Frage drucksteigernder Substanzen im Blute bei chronischer Nephritis, Deutsche Med. Woch., Heft 51, 1908.

Die Menge des Brenzkatechins, die normalerweise mit dem menschlichen Harn ausgeschieden wird, ist sehr gering und das Brenzkatechin ist teils als solches, teils verbunden mit Schwefelsäure [1]) im Urin.

Außerdem ist zu beachten, daß die an Nephritis leidenden Kranken einer Diät die an Brenzkatechinverbindungen reich ist, nicht unterzogen zu werden pflegen: bekanntlich ist den Nephritikern eine vorwiegend aus Milch bestehende Diät zugeeignet. Jedenfalls ist in dieser Hinsicht kein merklicher Unterschied zwischen Nephritis und mehreren anderen krankhaften Zuständen zugunsten des Brenzkatechins.

Um die Intensität der mit dem Harn stattfindenden Brenzkatechinausscheidung bei Nephritikern zu konstatieren, habe ich auf diese Substanz mit der von Spaeth [2]) empfohlenen Methode untersucht, nachdem die Alkaleszenz des Harns und die Einwirkung der Luft das Eintreten der bekanntlich im brenzkatechinreichen Harn auftretenden, dunkel-schwärzlichen Farbe nicht bewirkt hatten.

In sechs Fällen von Nephritis chronica, bei denen Blutdrucksteigerung und Hypertrophie des Herzens in verschiedenen Graden vorhanden waren, habe ich bei mehrmals wiederholten Untersuchungen negative Resultate bekommen.

Daraus darf ich schließen, daß die mit dem Harn ausgeschiedene Brenzkatechinmenge in meinen Fällen sehr gering sein mußte und die Menge des in normalem Harn vorkommenden Brenzkatechins nicht überstieg.

In Bezug auf den Wert der Frochbulbusreaktion die mit den Blutserum gelegentlich zu beobachten ist, sind die positiven Resultate die im experimentellen und klinischen Gebiete von verschiedenen Forschern (Schur u. Wiesel [3]), Kaufmann u. Mannaberg [4]), Eichler [5]), Comessatti [6]) Goldzieher und Molnar [7]), wahrgenommen sind, bekannt.

---

1) Vgl. Baumann, Pflügers Archiv 1876, Bd. 12; Baumann u. Herter, Zeitschrift f. phys. Chemie, 1877, Bd. 1; Müller und Ebstein, Virchows Archiv, Bd. 62.

2) Spaeth, Die chemische Harnanalogie.

3) Schur u. Wiesel, Über eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums von Nephritikern auf das Froschauge, Wien, klin. Woch., Heft 23, 1907.

4) Kaufmann u. Mannaberg, Off. Protokoll d. k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien, Sitzung 31. Mai 1907, Wien. klin. Woch. 1907, 23.

5) Eichler, Über die Adrenalinwirkung des Serums Nephrektomierter und Nierenkranker, Berl. klin. Woch. Heft 46, 1907.

6) Comessatti, loc. cit.

7) Goldzieher u. Molnar, Beiträge zur Frage der Adrenalinämie, Wien. klin. Woch., Heft 7, 1908.

Bei verschiedenen renalen Krankheiten die normalen, vermehrten oder verminderten Blutdruck aufweisen, habe ich das Blutserums auf die Froschbulbusreaktion untersucht.

In 22 Fällen bemerkte ich nur einmal eine schwache Reaktion. Danach beträgt ungefähr der Prozentwert der positiven Resultate 4—5 %, während der Prozentwert der mit Harn erhaltenen positiven Resultate bei meinen Untersuchungen 50 %, bei Diemschen Untersuchungen 55 % betrug.

Von einem allgemeinen Standpunkt betrachtet ist die Froschbulbusreaktion keine für Adrenalin spezifische; fällt sie mit dem Blutserum positiv aus, so kann sie nur den Verdacht auf die Anwesenheit von Adrenalin im Blut erwecken.

Das gilt aber nur unter der Bedingung, daß sie schon nach 20—30 Minuten deutlich positiv auftritt (deutliche Vermehrung des queren Durchmessers mit Abrundung des Pupillenrandes).

Nur in diesem Fall behält diese Reaktion einen mäßigen, doch unleugbaren Wert.

Im Gegenteil behält die Froschbulbusreaktion bei Untersuchungen über bekannte Adrenalinlösungen ihren großen Wert. Will man z. B. die auf Adrenalin von seiten der verschiedenen Substanzen ausgeübte zerstörende Wirkung verfolgen, so dient in diesem Fall die Froschbulbusreaktion als eine äußerst empfindliche und einfache Untersuchungsmethode zum Erkennen der Anwesenheit oder der Abwesenheit des Adrenalins.

Jedoch halte ich für wahrscheinlich, daß die von Schur u. Wiesel mit 10fach und 20fach verdünntem Blutserum der Nephritiker erhaltene Froschbulbusreaktion eine von der Anwesenheit des Adrenalins abhängige ist. Außer dem Adrenalin ist bis jetzt keine andere Substanz im zirkulierenden Blute bekannt, die bei solchen Serumsverdünnungen und unter solchen Versuchsbedingungen mydriatisch wirken kann.

Außerdem sprechen zugunsten einer solchen Bedeutung der Froschbulbusreaktion in diesen Fällen der pathologisch-anatomisch konstatierte Befund, die auffallende Hyperplasie des Nebennierenmarkes (Schur u. Wiesel[1]), Goldzieher u. Molnar[2]), Baduel[3]), Comessatti[4])) und die auf chemischem Wege letzthin von Comessatti konstatierte, deutliche Steigerung der Adrenalinsekretion bei chronischen Nephritiden.

Für das Vorhandensein einer Brenzkatechinämie besteht keine ähnliche Stütze!

---

1) Schur u. Wiesel, Wien. med. Woch. Heft 14, u. Kongr. f. innere Med. 1907.

2) Goldzieher u. Molnar, Wien. klin. Woch. 1908, 7.

3) Baduel, Rivista crit. d. Clin. med. 1908, agosto.

4) Comessatti, Münch. med. Woch., Heft 37, 1908.

Ist die Anwesenheit von Brenzkatechin in dem zirkulierenden Blute ausgeschlossen, so liefert auch die von Schur und Wiesel mit Blutserum erhaltene Vulpiansche Reaktion einen chemischen Beweis der Anwesenheit des Adrenalins bei den untersuchten Blutsera.

Zu diesem Punkte ist es, wie ich glaube, nicht ohne Interesse, zu bemerken, daß unsere Kenntnisse über die Anwesenheit und die Bildung des Brenzkatechins in Nebennieren höchst wahrscheinlich geändert werden müssen.

Das Nebennierenmark enthält ja, wie Mühlheim nachgewiesen hat[1]), die chemische Gruppe des Brenzkatechins, doch ist dieselbe nicht frei, denn Mülheim konnte die Brenzkatechinreaktionen nur nach Zerstörung des Extrakts mit HCl und starke Erwärmung beobachten.

Dieses Extrakt gab ihm die rötliche Sublimatreaktion.

Aber nachdem diese Reaktion als eine für Adrenalin spezifische von mir zuerst nachgewiesen und sicher gestellt war, darf man annehmen, daß nur das Adrenalin als solches, aus welchem das Brenzkatechin nach Mülheim leicht zu erhalten ist, im Nebennierenmark vorhanden ist.

Aus der chemisch ziemlich komplizierten Gruppe des Adrenalins

$$\text{Adrenalin}\quad C_6H_3 \begin{cases} C\text{—}OH \\ C\text{—}C^{OH}_{H}C^{H_2}\text{—}N^{H}_{C}H_3 \end{cases}$$

könnte man, durch Zerstörung mit Salzsäure und Erwärmen die einfachere chemische Gruppe des Brenzkatechins erhalten.

$$C_6H_4 \begin{cases} C\text{—}OH \\ C\text{—}OH \end{cases}$$

Brenzkatechin

Und da die Anwesenheit und die Bildung des Brenzkatechins als solches, in den Nebennieren als nicht erwiesen angesehen werden kann, so fehlt für die Lehre der Brenzkatechinämie eine wichtige Stütze.

Bemerkungen über das Verhalten des Adrenalins bei der Dialyse und über die Eigenschaften des Adrenalins.

Schon Krukenberg[2]) beobachtete bei seinen Versuchen über die Dyalisierbarkeit des sogenannten Nebennierenchromogens, die er unter Benutzung des Kühneschen Schlauchdyalisators bei stehender Wassersäule mit wässerigen Nebennierenextrakten ausführte,

---

1) Mülheim, Deutsch. med. Woch. 1856, Heft 26.

2) Krukenberg, Die farbigen Derivate der Nebennieren, Archiv f. pathol. Anat. u. Phys. 1885, C. I, F. u. I.

daß nach 40 Stunden im „Schlauche nur Spuren des Körpers zurückgeblieben waren, während dieser in dem bei mäßiger Temperatur konzentrierten Wasser, welches den Schlauch umspült hatte, in reichlicher Menge vorhanden war“ [1]).

Neuerdings hat Schlayer [2]) die Dyalisierbarkeit der in normalem und pathologischem Blutserum enthaltenen hypertensiven Substanzen und der Adrenalinlösungen mit der Anwendung des Meierschen Verfahren studiert.

Ich habe mehrere Dialysierungsversuche mit wässerigen Adrenalinlösungen, mit Mischungen von Adrenalin und Harn, Adrenalin und Blutserum gemacht, indem ich 15—20 ccm der betreffenden Flüssigkeit mit 3—4 Tropfen der käuflichen, auf 1 pro 1000 verdünnten Adrenalinlösung beimischte.

Zum Dialysieren habe ich Philippsons feinste Röhrchen nach der von Sasaki und Savaré ausgeübten Methode benutzt [3]); vor und nach der Dialyse wurden die Vulpianschen und die Froschbulbusreaktionen ausgeführt.

Auf Grund dieser Versuche bin ich zu dem Schluß gekommen, daß das Adrenalin ziemlich langsam dialysiert. Bei meinen Versuchen nahm die vollständige Dialysierung der hinzugefügten Adrenalinmenge durchschnittlich 20—26 Stunden in Anspruch. Nach dieser Zeit pflegt die über den dialysierten Rückstand ausgeführte Froschbulbus- und Vulpiansche Reaktion negativ auszufallen.

Zieht man die von mir angewendete Methode in Erwägung, so stimmen diese Ergebnisse in Bezug auf die Dialysierbarkeit des Adrenalins mit denen von Krukenberg und von Schlayer ziemlich vollständig überein.

Tatsächlich beobachtete Krukenberg, daß das Nebennierenchromogen, das auf Grund meiner Untersuchungen nichts anderes als Adrenalin ist, für eine vollständige Dialysierung, unter Benutzung des Kühneschen Schlauchdialysators, 40 Stunden in Anspruch nimmt; seinerseits konstatierte Schlayer die langsame Dialysierbarkeit der hypertensiven Substanzen des Blutserums und des zu demselben hinzugefügten Adrenalins.

Eine andere Versuchsreihe habe ich zur Sicherstellung der Resistenz des Adrenalins außerhalb des Körpers im menschlichen Blut und Blutserum angestellt.

Zu diesem Zweck fügte ich zu mehreren Reagenzgläschen die 15 cc von frischem menschlichem Blutserum enthielten 3—4 Tropfen der käuflichen Adrenalinlösung hinzu und nach 20—30 Stunden prüfte ich die Mischungen auf die mydriatische Wirkung. Bei allen Versuchen trat die Froschbulbusreaktion prompt und stark hervor.

---

1) Krukenberg, loc. cit. S. 549.

2) Schlayer, Zur Frage drucksteigernder Substanzen im Blute bei chronischer Nephritis, Deutsche Med. Woch. 1907, Heft 46.

3) Vgl. Hofmeister's Beiträge 1906—1907.

Im Verlauf meiner Untersuchungen über das Adrenalin konnte ich diese Ergebnisse unter Anwendung der chemischen für Adrenalin spezifischen Sublimatreaktion bestätigen.

Infolgedessen dürfte kein Zweifel bestehen, daß das dem Blutserum hinzugefügte Adrenalin bei meinen Versuchen nicht verändert war. Bekanntlich verliert das veränderte Adrenalin seine chemische und physiologische Beschaffenheit. Bei Kontrollversuchen ohne Adrenalinzusatz fielen die Froschbulbus- und die Sublimatreaktionen konstant negativ aus

Deshalb ist man zur Annahme berechtigt, daß das im menschlichen Blutserum eventuell vorhandene Adrenalin außerhalb des lebenden Körpers eine ziemliche Resistenz aufweist.

Bei der Beurteilung unserer Versuche über das eventuell im Blut kreisende Adrenalin, ist dieser Befund, welcher mit den Resultaten, die Battelli[1]), durch physiologische Untersuchungsmethode erhalten hat, übereinstimmt, äußerst wichtig.

Padua, Dezember 1908.

---

1) Battelli, Présence d'adrenaline dans le sang d'animaux; Son usage, C. v. Soc. Biol. f. 1179, 1902.

XII.

Aus dem Laboratorium der I. med. Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Padua.
(Vorstand: Primärarzt Dr. d'Ancona.)

Pankreasextrakt und Adrenalin.

Von

Dr. Giuseppe Comessatti, I. Assistent.

Nachdem Zülzer [1]) seine Untersuchungen über den Antagonismus zwischen Pankreas und Nebennieren publiziert hatte, haben Lépine [2]), Löwi [3]), Frugoni [4]), Makaroff [5]) seine Beobachtungen bestätigt und erweitert.

Man hat behauptet, daß zwischen Pankreasextrakt und Adrenalin (auch äußerem Pankreassekret nach Frugoni) ein physiologischer und chemischer Antagonismus besteht und die Löwische Reaktion schien zur Diagnose der Pankreaserkrankungen ziemlich viel versprechend.

Jedoch hatte man keinen strengen Unterschied zwischen physiologischem und chemischem Antagonismus gemacht. Letzthin beobachteten Lohmann [6]), Degrez und Chevalier [7]), Mahnfeld [8]) einen Antagonismus zwischen Cholin und Adrenalin, Biedl und Offer [9]) zwischen Lymphe und Adrenalin, Tomacewski und Wilenko [10]) zwischen Hirudin und Adrenalin.

---

1) Zülzer, Berlin. Klin. Woch. 1901, 2. Dez. S. 1209 und ebenda 1907, Nr. 16, S. 474.

2) Lépine, Sem. méd. 1903, Nr. 7, p. 63; Province med., Bd. XIX, Nr. 23; Revue de med. Bd. XXXVI, Nr. 17, 1906.

3) Löwi, Münch. med. Woch. 1907.

4) Frugoni, Berl. klin. Woch., Nr. 35, 1908.

5) Makaroff, Presse méd. 1908, Nr. 55, 8. Juli.

6) Lohmann, Pflügers Archiv, Bd. 118, Heft 3—4, 1908.

7) Degrez und Chevalier, zit. nach Trugoni.

8) Mansfeld, vgl. Münch. med. Woch., Nr. 50, 1908.

9) Biedl und Offer, Berl. klin. Woch., Bd. 40, 1907.

10) Tomacewski und Wilenko, Berl. klin. Wochenschr., Nr. 26, 1908.

Neuerdings hat Moro[1]) bewiesen, daß die Löwische Reaktion zur Diagnose der Pankreaserkrankungen einen geringen Wert hat.

Auf Grund experimenteller Forschungen haben letzthin Zülzer[2]), Dorn, Marxer, hervorgehoben, daß bei den Prozessen die im lebenden Organismus, nach Einführung von Adrenalin und Pankreasextrakt stattfinden, der Leber als vermittelndem Organ eine wichtige Rolle zukommt.

Bei Tieren welche die Adrenalinglykosurie aufweisen erhielt letzthin Carraro[3]) auf histologischem Wege einen negativen Befund. Jedoch führte Benedicenti die wichtige Beobachtung an, daß die Einführung von starken Adrenalinmengen auf die Pankreassekretion hemmend wirkt.

Zieht man die von Herter[4]) durch histologische Untersuchungen gewonnenen, positiven Resultate ab, so muß man annehmen, daß diese Untersuchungsmethode zum Studium der eventuell im Pankreas bei Adrenalinglykosurie stattfindenden, oft vorübergehenden Veränderungen nicht immer geeignet ist.

Indem ich diese negativen, von einigen Forschern erhaltenen Resultate und die angewendete Untersuchungsmethode überdachte, hielt ich es für nicht ohne Interesse, sicher zu stellen, ob zwischen Pankreasextrakt und Adrenalin ein chemischer Antagonismus, wie mancherseits betont (Biedl und Offer, Ghedini[5]) und andere Forscher), besteht oder nicht.

Zu diesem Zweck führte ich zahlreiche Versuche in vitro aus, indem ich Mischungen von Pankreasextrakt (ccm 8) und Adrenalin (2—3 Tropfen der käufl. Adrenalinlösung), von Pankreasextrakt (ccm 7) und Blutserum (ccm 1—2) und Adrenalin, von Pankreasextrakt (ccm 6) und Leberextrakt (ccm 4) und Adrenalin herstellte und die von denselben ausgeübte zerstörende Wirkung mittelst der Reaktion am enucleirten Bulbus und der chemischen, für Adrenalin spezifischen Sublimatreaktion (Reaktion des Rotes) nach verschiedenen Zeitintervallen untersuchte. Zunächst wurde die Bulbus-Reaktion ausgeführt, dann wurden die Froschaugen beseitigt und die Mischungen zum chemischen Nachweis des Adrenalins benützt.

Zu diesem letzten Zweck wurden die betreffenden Extrakte mit einer doppelten Menge von alkoholischer (95 ^{0} Alkohol), 5 prozentiger Sublimatlösung behandelt, ein paarmal geschüttelt, darnach centrifugiert

---

1) Moro, La Clinica Chirurgia, 1908.

2) Zülzer, Dorn, Marxer, Deutsch. Med. Woch. Bd. 32, 1908.

3) Carraro, Archiv p. l. scienze Med. XXXII, fasc. 1°, 1908.

4) Herter, The med. News, 1902, 10; Virchows Archiv, Bd. CLXIX, 1902.

5) Ghedini, Gazzette osped. delle Clin., Nr. 155 1908.

und das eventuelle Auftreten der rosigen Farbe in dem flüssigen, klaren Teil des Extrakts nach 12—20 Stunden beobachtet [1]).

Zur Beschleunigung der Reaktion benutzte ich nach Hinzufügung einiger Tropfen einer auf 2 ‰ mit Leitungswasser verdünnten Sublimatlösung, die mäßige durch Wasserbad erzielte Erwärmung des Extraktes in einer Porzellanschale mit Vorteil.

Ich fasse die Resultate meiner Untersuchungen in den folgenden Tabellen kurz zusammen.

1. Versuche mit Pankreasextrakt 5 Stunden nach dem Hinzufügen des Adrenalins.

	Bulbus-Reaktion		Sublimat-Reaktion	Bemerkungen
	nach 30 Min.	nach 60 Min.		
Versuch 1	positiv	positiv	positiv	Kontrollversuch mit Pankreasextrakt ohne Adrenalinzusatz ergaben konstant negative Resultate.
„ 2	„	„	„	
„ 3	„	„	„	
„ 4	„	„	„	
„ 5	„	„	„	
„ 6	schwach posit.	„	„	

2. Versuche mit Pankreasextrakt 16 Stunden nach dem Hinzufügen des Adrenalins.

	Bulbus-Reaktion		Sublimat-Reaktion	Bemerkungen
	nach 30 Min.	nach 60 Min.		
Versuch 1	positiv	positiv	+	Die Kontrollversuche ergaben ein negatives Resultat.
„ 2	negativ	schwach posit.	+	
„ 3	positiv	positiv	+	
„ 4	„	„	+	
„ 5	„	„	+	
„ 6	„	„	+	

3. Versuche mit Mischungen von Pankreasextrakt (ccm 5) und Leberextrakt (ccm 4), 7 Stunden nach dem Hinzufügen des Adrenalins (2—3 Tropfen)

	Bulbus-Reaktion		Sublimat-Reaktion	Bemerkungen
	nach 20 Min.	nach 50 Min.		
Versuch 1	schwach posit.	positiv	+	Die Kontrollversuche ergaben stets negative Resultate.
„ 2	stark positiv	„	+	
„ 3	positiv	„	+	
„ 4	„	„	+	
„ 5	„	„	+	
„ 6	„	„	+	

1) Nach Behandlung mit alkoholischer Sublimatlösung und Centrifugierung war das zur Ausführung der Sublimatreaktion dienende Extrakt, bei fast allen Versuchen klar und farblos, ein Befund, welcher bewies, daß das Adrenalin unverändert war.

Diese chemische Untersuchungsmethode des Adrenalins wurde von mir auch zum Nachweis des Adrenalins im Blutserum mit Erfolg angewendet.

4. Versuche mit Mischungen von Pankreasextrakt (ccm 6—7) und Blutserum (ccm 2), 12 Stunden nach dem Hinzufügen des Adrenalins (2—3 Tropfen).

	Bulbus-Reaktion	Sublimat-Reaktion	Bemerkungen
Versuch 1		+	
„ 2	Die Bulbus-	+	Die Kontrollversuche
„ 3	Reaktion wurde nicht	+	ergaben stets
„ 4	ausgeführt.	+	negative Resultate.
„ 5		+	
„ 6		+	

Auf Grund der erhaltenen, übereinstimmenden Resultate der physiologischen und chemischen Adrenalinreaktion glaube ich schließen zu dürfen, daß bei den von mir ausgeführten Versuchen keine wahrnehmbare Zerstörung des Adrenalins stattfand.

Da diese Resultate auch bei zahlreichen anderen von mir ausgeführten Versuchen, worüber ich hier der Kürze wegen nicht berichte, bestätigt wurden, darf man annehmen, daß zwischen Pankreasextrakt und Adrenalin kein chemischer Antagonismus besteht.

Deshalb hängt die auf die Adrenalinglykosurie ausgeübte Wirkung des Pankreasextrakt von einer, durch dasselbe im lebenden Organismus hervorgerufenen Zerstörung des injicierten Adrenalins ohne Mitwirkung von anderen Faktoren, wahrscheinlich nicht ab.

Gleichfalls besteht, nach meinen Untersuchungen, zwischen Blutserum und Adrenalin, zwischen Leber-, Nieren-, Milzextrakt und Adrenalin kein chemischer Antagonismus.

In Bezug auf das Leberextrakt stimmen die von mir erhaltenen Resultate mit denen von Gioffredi[1]), welcher die blutdrucksteigernde Wirkung der Mischungen von Leberextrakt und Adrenalin konstatierte, vollständig überein; in Bezug auf das Milzextrakt stimmen meine Resultate mit denen von Livierato[2]), welcher die blutdrucksteigernde Wirkung von Mischungen von Milzextrakt und Adrenalin beobachtete, gleichfalls überein.

In Bezug auf die Beziehungen zwischen Pankreasextrakt und Adrenalin will ich noch bemerken, daß die komplizierten Phänomene die im lebenden Organismus nach Einführung von Pankreasextrakt und Adrenalin stattfinden und welche zum vollständigen Ausbleiben der Glykosurie oder zum Auftreten äußerst spärlicher Zuckermengen

1) Gioffredi, Archivio di Farm. e Scienze Affini, Bd. VI, 1907, fasc. 2, 3, 4.
2) Livierato, Gazzette degli Spedali e Cliniche 146, 1908.

im Harn als Endeffekt führen, nicht leicht erklärlich sind und noch größtenteils unbekannt bleiben.

Das geht auch aus den oben citierten Versuchen von Zülzer, Dorn, Marxer hervor.

Jedenfalls soll man zwischen der antagonistischen Wirkung des Pankreasextrakt auf die Adrenalinglykosurie, welche auf Grund der bis jetzt vorliegenden Ergebnisse gesichert erscheint und der noch fraglichen antagonistischen Wirkung desselben auf die Blutdrucksteigerung und die Arteriosklerose, die das Adrenalin regelmäßig hervorruft, streng unterscheiden.

In dem klinischen Gebiet der Pankreaserkrankungen scheint mir die Benutzbarkeit der auf experimentellem Wege gewonnenen, noch nicht erklärten Ergebnissen zu diagnostischen Zwecken zweifelhaft, da die Löwische Reaktion wahrscheinlich nur als ein nicht specifisches Symptom eines Erregungszustandes des sympathischen Nervensystems (Moro) gilt, welcher verschiedenen pathologischen Zuständen gemein ist.

Padua, Dezember 1908.

E. Vahlen.

Berichtigung zur Arbeit: Über Mutterkorn.

Dieses Archiv Bd. 60 Heft 1.

Auf Seite 70 Zeile 18 von unten muß es heißen statt 16 Dezigramm
16 Milligramm,

ferner Zeile 15 und Zeile 5 von unten statt 1 : 100
1 : 10.

Ebenso auf Seite 71 Zeile 3 von oben.

Ferner auf dieser Seite Zeile 15 von oben statt hundertmal
zehnmal.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Zur Kenntnis des Pikrotoxins und seiner Beziehungen zum autonomen Nervensystem.

Von

Dr. Hermann Friedrich Grünwald.

Das Pikrotoxin beschäftigte die Autoren bisher vornehmlich in seiner Eigenschaft als Krampfgift. Daneben wurde seine Wirkung auf das Herz studiert; doch finden sich bei Durchsicht der Literatur noch manche Angaben, die recht beachtenswert erscheinen. Diese Angaben beziehen sich auf Erscheinungen, die an den Erfolgsorganen der jetzt als autonom bezeichneten Nerven beobachtet wurden, also am Okulomotorius, soweit er die Pupille betrifft, der Chorda tympani, dem Vagus und dem Pelvicus.

Am häufigsten wurde die Wirkung des Giftes auf die Speicheldrüse — Speichelfluß, Schaum vor dem Munde — beobachtet.

Schon Falck (1) hebt die Wirkung des Pikrotoxins auf die Speicheldrüsen, „welche es zu enormer Sekretion zwingt“, hervor. Auch Roeber (2), Luchsinger (3), Perrier (4), Gottlieb (5) sahen den starken Speichelfluß im Tierversuch bei Hunden, Katzen und Kaninchen. Auch beim Menschen wurde diese Erscheinung u. a. von Shaw (6) und Menko (7), beobachtet. Über das Verhalten der Pupillen, soweit dies überhaupt in Betracht gezogen wurde, schwanken die Angaben.

Falck (l. c.) sah in der Mehrzahl seiner Versuche die Pupillen sich verengern; im Krampf erweiterten sie sich wieder, um in der anfallsfreien Zeit wieder sehr eng zu werden (am Kaninchen und am Hund). Doch sah er auch Erweiterung der Pupille während der ganzen Dauer der Vergiftung (16. Versuch, Katze). Roeber sah beim Kaninchen stark verengte Pupillen. Luchsinger beobachtete auch auf der Höhe der Konvulsionen stark verengte Pupillen.

Perrier fand das Verhalten der Pupillen wechselnd, doch meist Verengung.

Beim Menschen fand Menko die Pupillen auch in den Pausen zwischen den Krampfanfällen stark erweitert, im Falle von Homa (8) waren die Pupillen eng.

Über Erscheinungen im Gebiete des Pelvicus finden sich nur spärliche Angaben: Falck bemerkt einmal, daß er bei der Autopsie eines mit Pikrotoxin getöteten Kaninchens die Blase stark gefüllt fand; es war also im Krampf nicht zur Urinentleerung gekommen; derselbe Autor sah bei einer Katze Urin- und Kotentleerung. Luchsinger beobachtete bei einem älteren Kater langandauernde Erektion und Samenentleerung, Gottlieb sah beim Hunde (mit durchschnittenem Rückenmark) Harnabgang mit tetanischer Streckung des Hintertieres.

Fast alle Autoren konnten die pulsverlangsamende Wirkung des Pikrotoxins beobachten; seit Roeber, der (beim Frosch und beim Kaninchen) die Vagi durchriß und dabei die Pulszahl ansteigen sah, ist sie als zentrale Vagusreizung gedeutet; die dann noch bestehende Bradycardie bezog Roeber auf eine Schädigung des Herzmuskels, da sie auch nach Lähmung der Herzganglien mit Nikotin bestehen blieb, eine Ansicht, die auch von Perrier und Gottlieb geteilt wird.

Luchsinger beobachtete ferner eine „enorme" Steigerung des Blutdruckes, die auch nach Durchschneidung der Vagi bestehen blieb; diese Blutdrucksteigerung trat auch am curarisierten Tiere auf; Luchsinger führt sie auf Reizung der vasomotorischen Zentren zurück. Auch Gottlieb sah die starke Blutdrucksteigerung, die nach Vagusdurchschneidung anhielt. An mit Chloralhydrat vergifteten Tieren, bei denen selbst Erstickung keine nennenswerte Blutdrucksteigerung bewirkte, konnte Gottlieb mit Pikrotoxin den Blutdruck in die Höhe bringen.

Harnack (10) fand eine temperaturerniedrigende Wirkung des Pikrotoxins, die zu einem wesentlichen Teile auf einer gesteigerten Wärmeabgabe durch Erweiterung der peripheren Gefäße beruhen soll. Auch Hayashi (11) beschäftigte sich mit der antithermischen Wirkung des Pikrotoxins, die er auch bei noch nicht krampfmachender Dosis beobachten konnte.

Diese Zusammenstellung aus der Literatur zeigt, daß außer der krampferregenden Wirkung und der Schädigung des Herzmuskels bei Pikrotoxinvergiftung Enge der Pupillen, Speichelfluß, Pulsverlangsamung, Blasenkontraktion und Erektion beobachtet wurde, alles Erscheinungen an den Erfolgsorganen autonom för-

dernder Nerven; auf eine genauere Definition des autonomen Systems kann mit Rücksicht auf die zahlreichen einschlägigen Arbeiten besonders englischer Autoren hier verzichtet werden.

Die Tatsache, daß das Pikrotoxin ein zentral wirkendes Gift ist, legte die Vermutung nahe, daß es sich, von der Reizung der motorischen Zentren abgesehen, um eine elektive Reizung der autonomen Zentren handeln könnte.

Der Beantwortung dieser Frage galten die nun mitzuteilenden Versuche.

Versuch I.

12. Februar 1908 Katze von 2450 g.

5	Uhr	20	Min.	subkutan 5 mg Pikrotoxin in 1 Promill. wässeriger Lösung.
5	„	45	„	neuerlich 5 mg.
5	„	50	„	Atmung stark beschleunigt, das Tier liegt auf der Seite, fortwährendes Schreien, Zunge herausgestreckt.
5	„	53	„	Klonische Krämpfe, Speichelfluß, Pupillen mittelweit.
5	„	58	„	Starke tonisch-klonische Streckkrämpfe mit starkem Speichelfluß. Pupillen sehr weit.
6	„			Schwimmbewegungen, sehr starker Speichelfluß, Pupillen maximal erweitert.
6	„	2	„	Andauernd klonische Krämpfe, maximal weite Pupillen.
6	„	4	„	Das Tier liegt auf der Seite, die Krämpfe sind seltener, Pupillen etwas enger.
6	„	6	„	Tonisch-klonischer Krampf, Pupillen im Krampf erweitert, in der krampffreien Zeit enger.
6	„	8	„	Pupillen sehr eng, starker Speichelfluß; Krämpfe gering, Dyspnoë geringer, einzelne schnappende Bewegungen.
6	„	12	„	Einige tiefe Atemzüge bei sehr engen Pupillen; sehr vereinzelte Krämpfe.
6	„	15	„	Pupillen andauernd sehr eng, keine Krämpfe.
6	„	17	„	Jedes Anstoßen an den Käfig löst einen kurzdauernden Krampf aus; spontan nur wenig Krämpfe. Pupillen sehr eng, andauernd starker Speichelfluß.
6	„	20	„	Keine Krämpfe, auch reflektorisch nicht auslösbar. Pupillen allmählich sich erweiternd.
6	„	22	„	Pupillen maximal erweitert. Exitus. Bei der Obduktion findet sich die Blase leer, stark kontrahiert.

Bei diesem Orientierungsversuch konnte also starker Speichelfluß, wie ihn die meisten Autoren sahen, beobachtet werden. Die Pupillen waren im Krampf erweitert, in den krampffreien Intervallen und in der zweiten Phase der Vergiftung, in der die Krämpfe fehlten oder nur sehr vereinzelt auftraten, sehr eng[1]).

---

1) Einträufelung von P. in den Bindehautsack verändert die Pupillenweite nicht.

Versuch II.

25. Februar 1908. Katze 2350 g, leicht ätherisiert, Blutdruck, Blase bloßgelegt, Kanüle in der Vena jugularis.

11 Uhr 34 Min. 2 mg Pikrotoxin (1 Promill. wässerige Lösung) intravenös.
36 „ Blase kontrahiert.
46 „ Schaum vor dem Munde, Pupille weit, Blase weich, Krämpfe.
48 „ Pupille weit, Blase hart, Speichelfluß. Krämpfe.
51 „ Sympathici durchschnitten. Pupille mäßig eng, im Krampfe sich nicht mehr erweiternd, Blase weich. Deutliche Vaguspulse.
57 „ Krampf mit ganz geringer Erweiterung der Pupillen; Blase weich. Blutdruck steigt an.
58 „ Künstliche Atmung eingeleitet, Äther weg.
12 „ Neuerlich 2 mg Pikrotoxin.
12 „ 2 „ Blase hart, Krämpfe.
12 „ 4 „ Pupille ganz eng.
5 „ Blutdruck niedrig, Blase weich. Pupille eng. 2,5 mg Curare intravenös.
8 „ 3 mg Pikrotoxin. Blase schlaff, Pupille eng.
13 „ Pupillen andauernd sehr eng, Blase schlaff, keine Krämpfe.
14 „ Pupillen nur mehr schlitzförmig, Blutdruck mittel, Vaguspulse, starker Speichelfluß.
18 „ Pupillen andauernd strichförmig
21 „ 3 mg Pikrotoxin.
24 „ Steigerung der Speichelsekretion; Tränenfluß, deutliche Vaguspulse.
27 „ erheblich langsamere Pulse; Pupillen strichförmig.
34 „ Aussetzen der künstlichen Athmung; Pulse sehr langsam, Pupillen weit.
36 „ künstliche Athmung wieder eingesetzt, Pupillen bleiben weit.
39 „ 3 mg Pikrotoxin.
40 „ Leichte Krämpfe, Pupillen bleiben weit, das Tier wird erstickt.

Dieser Versuch zeigt die Wirkung des Pikrotoxins auf die Blase: intermittierend starke Kontraktionen, besonders im Anfange der Vergiftung und nach kleinen Dosen. Im späteren Verlaufe und nach größeren Dosen bleibt die Kontraktion der Blase aus, diese ist dann schlaff und ganz weich. — Ferner zeigt dieser Versuch die Abhängigkeit der Blutdrucksteigerung von den Erstickungserscheinungen, da gleich nach Einleitung der künstlichen Atmung der Blutdruck sinkt; desgleichen zeigt sich hier die Erweiterung der Pupille als von der Erstickung bedingt; nach Einleitung der künstlichen Atmung ist während des ganzen Versuches die Pupille maximal verengt, um beim Erstickungstod sich wieder zu erweitern.

Versuch III.

10. Juni 1908. Frosch.

6 Uhr 20 Min.	2 mg Pikrotoxin subkutan.
6 „ 25 „	Starke Peristaltik, Verlangsamung des Pulses, Kontraktion der Blase.
6 „ 30 „	Geringe Krämpfe, starke Peristaltik.
6 „ 35 „	2 mg Pikrotoxin.
6 „ 38 „	starke Unruhe des Tieres; Blase stark kontrahiert, sehr bedeutende Darmkontraktionen.
6 „ 40 „	Durchreißung der Blasennerven.
6 „ 42 „	1 mg Pikrotoxin
6 „ 45 „	Keine Blasenkontraktion; Krämpfe.
6 „ 50 „	Blase schlaff, das Tier wird getötet.

Versuch IV.

12. Juni 1908. Frosch. Blasennerven durchrissen. Mit Pikrotoxin (2 mg) vergiftet. An der Blase treten keine Erscheinungen auf.

Diese beiden Versuche zeigen das Sistieren, resp. Ausbleiben der Blasenkontraktionen nach Durchschneidung der Nerven.

Versuch V.

25. Juni 1908. Katze. Dezerebriert. Blutdruck. Blase freigelegt. Kanüle in der Vena jugularis.

11 Uhr 10 Min.	3 mg Pikrotoxin intravenös.
11 „ 12 „	starke Blasenkontraktion, Speichelfluß.
11 „ 15 „	3 mg Pikrotoxin
17 „	Blase hart, sehr starker Speichelfluß; deutliche Vaguspulse.
19 „	Urinentleerung, Krämpfe.
22 „	Vagi reizbar; Krämpfe, Blutdruck mittelhoch.
30 „	Durchschneidung beider Vagi, der Chorda und der Pelvici.
33 „	Blutdruck unverändert, keine Vaguspulse mehr, Blase weich, kein Speichelfluß.
36 „	5 mg. Pikrotoxin.
38 „	Krämpfe, Blutdruck etwas höher, kein Speichelfluß, Blase schlaff.
40 „	Das Tier wird erstickt.

Nach Durchschneidung der Nerven bleiben auch hier die Erscheinungen an der Blase aus; ebenso sistiert nach Chordadurchschneidung der Speichelfluß (hiezu vgl. Versuch VII). Der Blutdruck ist beim dezerebrierten Tiere nur geringen Schwankungen unterworfen, die Vaguspulse sistieren nach Vagusdurchtrennung.

Versuch VI.

15. Nov. 1908. Katze ätherisiert, Blutdruck, Kanüle in der Vena femoralis
11 Uhr 18 Min. 1 mg P. T.
19 „ Leichter Anstieg des Blutdruckes.
22 „ 2 mg P. T.
23 „ Speichelfluß; ganz geringe Blutdrucksteigerung.
25 „ Leichte Krämpfe.
35 „ Dezerebrierung
36 „ 2 mg P. T.
40 „ 4 mg „ „
47 „ 6 mg „ „ } Blutdruck unverändert.
52 „ 10 mg „ „
55 „ 10 mg „ „

Der Blutdruck bleibt somit am dezerebrierten Tiere unverändert.

Versuch VII.

25. Nov. 1908. Hund 6 kg, dezerebriert, Präparation der Speichelgänge. Kanülen in beiden Speichelgängen. Kanüle in der Vena saphena.
12 Uhr 6 Min. Rechte Chorda durchschnitten.
8 „ 2 mg. Pikrotoxin intravenös.
10 „ neuerlich 2 mg P. T.
12 „ „ 2 mg „ „
13 „ „ 5 mg „ „
15 „ Chorda reizbar.
16 „ neuerlich 5 mg P. T.
17 „ „ 5 mg „ „
21 „ „ 10 mg „ „
22 „ starke Krämpfe; links starker Speichelfluß, rechts kein Speichel.
25 „ andauernd starke Krämpfe; Speichelfluß links, rechts kein Speichel.
36 „ Rechts kein Speichel, links andauernd Speichelfluß, im ganzen seit Beginn des Versuches zirka 1 ccm.

Die Chordadurchschneidung hebt somit jede Wirkung auf die Speicheldrüse auf, der Pikrotoxinspeichelfluß ist also zentral bedingt.

Die angeführten Versuche lehren, daß wir im Pikrotoxin ein zentral wirkendes autonomes Gift besitzen. Es ist zu vermuten, daß verwandte Gifte wie das Toxiresin und Digitaliresin, Coriamyrtin u. a. (vg. hierzu Perrier, a. a. O.) vielleicht ähnlich wirken werden.

Diese Tatsache zeigt, daß die anatomisch getrennten, aber physiologisch so nah verwandten kranialen und sakralen autonomen Zentren mit Rücksicht auf diese Affinität zu einem Gifte auch chemisch

gleiche, sie von dem übrigen Zentralnervensystem unterscheidende Besonderheiten besitzen müssen.

Auch in der menschlichen Pathologie könnte die Erkenntnis der physiologischen Zusammengehörigkeit dieser Zentren für die Beurteilung mancher Krankheitsfälle bedeutungsvoll sein.

Literaturverzeichnis.

1) Falck, Deutsche Klinik 1853, Nr. 47 ffg.
2) Roeber, Physiologische Wirkungen des Pikrotoxins, Arch f. Anat. u. Phys. 1869 S. 38.
3) Luchsinger, Zur Kenntnis der Funktion des Rückenmarkes, Pflügers Archiv XVI (1878) S. 510.
4) Perrier, Toxiresin etc., Arch. f. exp. Path. u. Ph., Bd. IV.
5) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Ph., XXX (1892).
6) Shaw, Medical News 1891, pag. 38.
7) Menko, Therapeutische Monatshefte 1896, pag. 111.
8) Homa, Wr. klinische Wochenschrift, 1908, S. 1557.
9) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Ph., Bd. 45, 1901, pag. 456.
10) Hayashi, Arch. f. exp. Path. u. Ph., Bd. 50, 1903, pag. 247.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut in Wien.

Beeinflussung der Autolyse durch die Narkotika der Fettreihe.

Von

Dr. Richard Chiari.

Die chronische Alkoholvergiftung veranlaßt in verschiedenen Organen des menschlichen Körpers degenerative Veränderungen und zwar in gröbster sinnfälligster Weise bekanntlich in der Leber und der Niere. Man hat diese als Folge eines unmittelbar das Zellprotoplasma betreffenden Reizes durch den Alkohol nach Art eines zelltötenden Ätzgiftes angesprochen. Wenn ein solcher Reiz auch vielleicht auf die von konzentriertem Alkohol direkt getroffene Magenschleimhaut stattfinden mag, so kann dies doch kaum für die Leber- und Nierenzellendegeneration in Betracht kommen, zu denen das Gift in so starker Verdünnung gelangt, daß eine grob-chemische Ätzwirkung, Koagulation des Protoplasma u. dgl. als ausgeschlossen gelten kann. Auch eine tödliche Wirkung, wie die des Phosphors und Arsens ist nicht anzunehmen, zumal die empfindlichen Ganglienzellen des ZNS. durch Alkohol wohl narkotisiert oder auch dauernd geschädigt, nicht aber ohne weiteres getötet werden können.

Da sich die gröbsten Degenerationsveränderungen gerade in den beiden Organen finden, in denen auch die lebhaftesten chemischen Vorgänge, die Spaltungen, Oxydationen und Synthesen sich abspielen, so liegt es nahe an einen Zusammenhang dieses intensiven Chemismus mit den durch die Alkoholvergiftung herbeigeführten Entartungsvorgängen zu denken, in dem Sinne, daß diese nicht die unmittelbaren Wirkungen des Alkohols sind, sondern vielmehr sekundäre Wirkungen chemischer, an sich normaler aber durch die Alkoholvergiftung in falsche Bahnen gelenkter Vorgänge; man wird dabei vor allem an die durch spaltende und abbauende Zellenenzyme bewirkten Veränderungen denken dürfen. Mit dieser Auffassung stimmt es auch überein, daß in denjenigen Organen, in welchen solche fermentative Spaltungen und Oxydationen weniger ausgedehnt vor-

kommen, z. B. in den Muskeln und der Milz, jene Degeneration auch nicht einzutreten pflegt, obschon der Alkohol auch hier in gleicher Weise wie auf Leber und Niere einwirkt. Einer solchen Auffassung hat vor kurzem Prof. Hans Meyer in einem Vortrage auf dem hygienischen Kongreß in Berlin 1907 Ausdruck gegeben. Es heißt dort:

„Die bleibenden funktionellen und morphologischen Störungen durch eine Summation der uns genauer verständlichen akuten Wirkungen des Alkohols auf das Zellprotoplasma zu erklären, halte ich nicht für möglich; diese führen an sich nicht zu dauernden chemischen, sondern nur zu leicht reversiblen physikalischen Veränderungen; und ob etwa die Zersetzungs- oder Oxydationsprodukte des Alkohols, ähnlich wie die der halogenhaltigen Narkotika, chemisch in das Zellprotoplasma eingreifen, ist nach dem anfangs Erörterten wenig wahrscheinlich.

Dagegen scheint mir ein anderer Umstand von großer Bedeutung zu sein: Die Körperzellen sind gegeneinander und gegen die umgebende Lymphe durch semipermeable Membranen abgeschlossen, die nur den jeweilig adäquaten Stoffen den Eintritt oder Austritt gestatten; verlieren sie diese schützende und regulierende (auswählende) Eigenschaft auch nur zeitweise, so wird ein abnormer Stoffaustausch stattfinden, der nicht von selbst zurückgeht, der daher zu bleibenden und summierungsfähigen Änderungen des Zellinhaltes führen kann. Der Alkohol aber macht tatsächlich die Zellmembranen abnorm durchlässig; vermutlich, weil er ihren lipoiden Kitt lockert. Wir machen von dieser Eigenschaft Gebrauch, wenn wir Pflanzen oder tierische Teile mit Alkohol extrahieren, daß heißt „aufschließen", um aus ihnen die gesuchten Stoffe, auch wenn sie leicht wasserlöslich sind, möglichst vollständig auszuziehen; oder vielleicht auch, wenn wir alkoholische Flüssigkeiten trinken und die sonst dazu unfähige Magenschleimhaut dadurch befähigen, Wasser und Salze zu resorbieren. Vom Chloroform hat Alcock gezeigt, daß es die Potentialdifferenz zwischen der Innen- und Außenseite der Froschhaut aufhebt, was nach ihm auch nur durch Ionenausgleich, das heißt durch Beseitigung semipermeabler Membranwiderstände zu verstehen ist. Für Alkohol wird das gleiche gelten.

Zu einer wirksamen „Aufschließung" bedarf es aber einer ziemlich konzentrierten Alkohollösung; und es wäre begreiflich, daß die hier angenommene Membranlockerung mit ihren pathologischen Folgen nur nach dem chronischen Genusse der starken alkoholischen Getränke beobachtet wird, während die typischen

narkotischen Wirkungen, Trunkenheit, Delirien, ebenso auch bei dem Abusus von alkoholschwachen Getränken, von Bier und Wein, auftreten; und es ist denkbar, daß durch die durchlässig gewordenen Membranen nicht nur Ionen, sondern auch spaltende und oxydierende Enzyme an den unrechten Ort gelangen und dann mit der Zeit zu degenerativen Prozessen, nicht unähnlich den autolytischen, führen."

Die Frage scheint der experimentellen Prüfung zugänglich zu sein.

Die Autolyse isolierter, d. h. erstickender Organe kann man sich als die Folge des Freiwerdens und Austretens spaltender Enzyme aus dem sich allmählich lockernden, auseinanderfallenden System des Zellkörpers vorstellen: tatsächlich setzt die autolytische Verdauung bei Bruttemperatur erst nach einer längeren Latenz ein, um dann in einigen Stunden auf ihr Maximum anzusteigen, was sich kaum anders erklären läßt, als daß die Enzyme entweder erst überhaupt gebildet oder die latent vorhandenen erst in wirksame Umstände, d. h. in Freiheit gesetzt werden müssen, bevor sie ihr Verdauungswerk beginnen können. Für Neubildung von Enzymen in sterbenden Zellen spricht nichts. Es besteht also nur die zweite Wahrscheinlichkeit: des Freiwerdens.

Es ist nun wohl denkbar, daß der lipoide Kitt, der das Protoplasmasystem auch nach dem Tode zusammenhält und bei Bruttemperatur erst langsam sich lockert (schmilzt) und die Enzyme freiläßt, durch lipolytische Gifte, wie Alkohol, Äther, Chloroform von vorne herein durchlässig gemacht wird, so daß die autolytische Zersetzung des Eiweißes gleich nach der Erwärmung auf 38° ohne merkliche Latenz einsetzen könnte. Was sich so am toten Organ abspielen würde, wäre ein vergrößertes in allen seinen Phasen festgehaltenes Bild der feineren und sich teilweise immer wieder zur Norm ausgleichenden Vorgänge am lebenden Organismus.

Von diesem Gesichtspunkte aus habe ich die Einwirkung lipolytischer Stoffe auf die Autolyse untersucht, und zwar die des Alkohols, Äthers, Chloroforms und Petroläthers. Als Objekt diente die Kaninchenleber, die sich wegen ihrer gleichmäßigen und mürben Beschaffenheit besser als die derberen Organe von Hund und Katze eignet.

Der genaue Gang der Untersuchung war folgender: Kaninchen, die durch Schlag auf den Kopf betäubt und durch einen Schnitt durch den Hals entblutet waren, wurde die Leber, die sich fast blutlos zeigte, noch lebenswarm herausgenommen und in 2,5—3,5 g schwere Stücke zerlegt, die in Wägegläschen verteilt wurden.

Der eine Teil wurde sofort nach der Wägung mit 1 proz. Fluornatriumlösung übergossen, die übrigen unter eine Glasglocke gebracht, wo sie den Dämpfen des Narkotikums ausgesetzt wurden. Dies geschah in der Weise, daß ein Schälchen mit der zu verdampfenden Flüssigkeit unter die Glasglocke gesetzt wurde. (Um das Verdampfen zu erleichtern, wurde die Glasglocke evakuiert.) Diesen Dämpfen wurden die Leberstücke 2—3 Stunden ausgesetzt, dann mit 1 proz. Fluornatriumlösung versetzt und mit den übrigen Kontrollproben in den Brutschrank von 37—38° C Temperatur gebracht. In einigen Fällen habe ich Äther auch flüssig einwirken lassen, indem ich die Leberstücke in Äther sulfuricus liegen ließ. Nach der jeweils bestimmten Zeit wurde der Inhalt der Gläschen in eine Reibschale gegossen, die überstehende Flüssigkeit in ein 100 ccm fassendes Meßkölbchen gebracht, das Leberstückchen in der Schale zerrieben und der so gebildete dickliche Leberbrei in das Kölbchen gespült; dann wurde mit 10 ccm einer 6 proz. Tanninlösung das Eiweiß gefällt und bis zur Marke mit destilliertem Wasser aufgefüllt, durchgeschüttelt und filtriert. Das vollständig klare Filtrat ergab jedesmal einen Überschuß von Tannin. 50 ccm des Filtrates wurden zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet. Gleichzeitig wurde immer der Gesamtstickstoff der Leber bestimmt. Das Verhältnis des Gesamtstickstoffes zum doppelten Wert des gefundenen Filtratstickstoffes in Prozenten ausgedrückt, gab die in den Tabellen ersichtlichen Zahlen.

Die Doppelzahlen in einer Rubrik der Tabellen sind Resultate, die durch Analysierung je zweier verschiedener Stücke derselben Leber gewonnen wurden.

Zunächst stellte ich den zeitlichen Verlauf der Autolyse normaler Leberstücke fest, indem ich den löslichen Stickstoff in der frischen Leber sowie in der 3 bzw. 6 und 24 Stunden lang autolysierten bestimmte.

Gehalt an durch Tannin nicht ausfällbarem Stickstoff in Prozenten ausgedrückt, bezogen auf den Gesamt-N.

Frische Leber %	Nach 3stündiger Autolyse %	Nach 6stündiger Autolyse %
8,3	8,3 8,3	9,0 8,3
8,8	9,8	11,2
10		12 12

Aus der vorstehenden Tabelle ist zu ersehen, daß nach 6 Stunden entweder gar keine oder eine sehr geringe Autolyse stattgefunden hat; nach 24 Stunden schwanken nach meinen zahlreichen hier nicht wiedergegebenen Beobachtungen die Werte zwischen 25 und 33 Prozent.

Die Resultate stimmen gut mit den von Lane Claypon und Schryver[1]) an Katzenlebern mit etwas anderer Methodik gewonnenen überein. Sie fanden eine Latenzzeit von 4—5 Stunden, dann ein weiteres Anwachsen bis zum Maximum, das in 24 Stunden seine Höhe erreicht. Die Latenzzeit war dort etwas kürzer als in meinen Versuchen, vielleicht weil die Methode der Bestimmung des gelösten Stickstoffes eine andere war.

Ganz anders verhält sich nun der autolytische Vorgang nach vorübergehender Einwirkung der oben angeführten Narkotika. Wie die nebenstehende Tabelle zeigt, hat die Autolyse in den ersten 6 Stunden eine wesentliche Beschleunigung erfahren. Bei Einwirkung von Äther- und Chloroformdämpfen wurde sogar der doppelte Wert der Kontrollproben erreicht, Äther und Chloroform erwiesen sich demnach am stärksten wirksam. Geringer schon war der Effekt des flüssigen Äthers, dann folgen Petroläther und Alkohol in Dampfform.

Nach 6stündiger Autolyse durch Tannin nicht ausfällbarer N in Prozenten.

Kaninchen	Kontrollstück	Nach Behandlung mit	%
I	11,2 Proz.	Äther sulfur. als Flüssigkeit durch 2 Stunden	18,3
III	10,7 „ 9,0 „	„ „ „ „ „ „	17,2 17,2
IV	11,5 „	Ätherdampf durch 3 Stunden	23,5 25,8
IV	11,0 „	Chloroformdampf durch 3 Stunden	26,0 25,0
V	14,9 „	Ätherdampf durch 2 Stunden	26,2 27,0
V	14,2 „	Petrolätherdampf durch 2 Stunden	20,0 22,4
VI	14,0 „	Chloroformdampf durch 2 Stunden	24,0 26,0
VII	8,5 „ 8,0 „	Alkoholdampf durch 2 Stunden	11,2 11,45

Ich glaube damit als sicher erwiesen zu haben, daß tatsächlich ein früheres Einsetzen der Autolyse in den ersten Stunden durch die vorübergehende Einwirkung der flüchtigen Narkotika stattfindet;

1) Journal of Physiology XXXI p. 169. 1904.

denn schon nach 3 Stunden konnte ich deutliche Autolyse nachweisen, woraus folgt, daß die Latenzzeit auf ein Minimum abgekürzt war. Während in dem nicht vorbehandelten Leberstückchen nach 3 stündigem Aufenthalt im Brutofen 9,8 Proz. durch Tannin nicht ausfällbarer Stickstoff nachweisbar war, fand ich zur selben Zeit, bei mit Äther vorbehandelten Stücken 13,6 Proz., also ein deutlicher Beweis, daß die Autolyse schon nach dieser kurzen Zeit eingesetzt hatte. Der weitere Verlauf der Autolyse war in meinen Versuchen nicht gleichmäßig. Manchmal fand bereits ein Ausgleich zwischen dem Kontrollstück und dem vorbehandelten Stück schon nach 24 Stunden statt. In anderen Versuchen waren die Werte in 48 Stunden noch verschieden, zugunsten der unter Einwirkung der Dämpfe gestandenen Stücke.

Es erhebt sich nun die Frage, wie dieses Phänomen zu erklären sei. Es kommen dabei vier Möglichkeiten in Betracht.

1. Die Beschleunigung der Autolyse beruht auf rascher Abtötung des Zellprotoplasmas durch die Narkotika, ohne die Einwirkung letzterer bleibt es länger „lebend“ und ist deshalb für die Enzyme nicht angreifbar. Indes, daß es nicht der Zelltod allein ist, der eine Beschleunigung der Autolyse mit sich bringt, dafür scheint mir folgendes Experiment zu sprechen. Leberstückchen, die 24 Stunden unter Fluornatrium bei Zimmertemperatur gehalten und dann 5 oder 6 Stunden im Brutofen belassen wurden, zeigten allerdings eine größere Menge nicht ausfällbaren Stickstoffes als die Kontrollstücke; die Zahlen stehen jedoch weit hinter den mit Äther und Alkohol erzielten Resultaten zurück. Da man doch sicher annehmen kann, daß die Zellen in 24 Stunden erstickt, also tot sind, so muß bei den mit den Narkoticis vorbehandelten Leberstückchen ein anderer Faktor mitgewirkt haben.

Dauer der Autolyse	Ursprünglicher Gehalt der Leber an nicht ausfällbarem N	Leber 24 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden und dann in den Brutofen gebracht
5 Stunden	8,8 Proz. 8,8 „	12 Proz. 13 „
6 Stunden	9,8 „ 9,4 „	11 „

2. Es könnte sich um eine Beschleunigung des fermentativen Prozesses an und für sich handeln.

3. Es wird vielleicht mehr Ferment von den Zellen geliefert.

4. Es handelt sich möglicherweise um eine Veränderung in den Zellen oder im Zellgerüste, die dem vorhandenen Ferment einen leichteren Zutritt zu dem spaltbaren Protoplasma gestattet.

Denn der Einwurf, daß die Narkotika selbst während ihrer Einwirkung hydrolytische Spaltungen und chemische Zersetzungen hervorrufen, ist bei der chemischen Indifferenz dieser Agentien von vorne herein auszuschließen.

Daß es sich nun weder um Beschleunigung der Fermentwirkung an sich, noch um vermehrte Fermentbildung durch Äther usw. handeln kann, glaube ich durch das Folgende beweisen zu können.

Schon Claypon und Schryver haben es versucht, die Latenz der Autolyse zu überspringen oder abzukürzen durch Freimachung der Fermente; sie suchten diesen Zweck zu erreichen durch osmotische Sprengung der Gewebszellen, indem sie dieselben statt in physiologischer Kochsalzlösung in destilliertem Wasser zur Autolyse stellten. Die Zellen erwiesen sich aber diesem Eingriff gegenüber als völlig widerstandsfähig, der Autolysenverlauf war genau der gleiche wie bei der Autolyse in der Salzlösung.

Ich habe nun den gleichen Zweck in sehr wirksamer Weise erreicht, indem ich meine Leberstückchen auf dem Tische des Gefriermikrotoms mit Hilfe flüssiger Kohlensäure gefrieren ließ. Wurden durch Frieren zum großen Teil gesprengte Zellmassen der Autolyse überlassen, so war die Autolyse in hohem Grade beschleunigt und zwar ebenso wie sonst nach Ätherbehandlung.

Handelt es sich nun bei der Ätherwirkung um Beschleunigung an sich, so mußte die Autolyse eines vorher gesprengten Stückes, durch Ätherisieren sich merklich beschleunigen lassen. Die gefrorenen Leberstücke wurden teils direkt teils nach 2stündiger Behandlung mit Chloroformdampf 6 Stunden in 1 proz. Fluornatriumlösung der Autolyse bei 37° C unterworfen. Hierauf wurde wieder nach der oben angegebenen Methode der durch Tannin nicht ausfällbare Stickstoff bestimmt.

Dauer der Autolyse	Leber direkt	Leber gefroren	Leber gefroren, mit Chloroform behandelt
5½ Stunden	8,5 Proz. 8,0 „	21,6 Proz.	22 Proz.
5½ Stunden	—	16,0 „	17,2 „ 15,0 „

Es folgt daraus, daß der Chloroformdampf (und doch wahrscheinlich auch der Dampf des Äthers und Alkohols) auf die Fähigkeit der freien Enzyme keinen fördernden Einfluß hat.

Auch die andere Möglichkeit: vermehrte Bildung von Ferment in den Zellen unter dem Einfluß der Narkotika ist abzulehnen. Wenn

man nämlich Leberstückchen teils direkt, teils nach vorgängiger zweistündiger Behandlung mit Chloroformdämpfen mit flüssiger Kohlensäure durchfriert und dann der Autolyse unterwirft, so müßte, wenn unter Chloroform mehr Ferment gebildet worden wäre, die Autolyse der mit Chloroform vorbehandelten Stücke eine stärkere sein. Wie die nebenstehende Tabelle zeigt, besteht zwar eine geringe Differenz, die aber auf keine wesentliche Vermehrung dieses Fermentes schließen läßt, viel eher auf eine nicht ganz vollständige Sprengung der Zellen durch das Frieren.

Dauer der Autolyse	Leber direkt	Leber gefroren	Leber nach Vorbehandlung mit Chloroform gefroren
5 Stunden	12 Proz. 12,8 „	21 Proz.	23,5 Proz. 23,7 „

Es bleibt also nur noch die letzte Erklärung übrig, daß nämlich in dem Zellgerüste Veränderungen vor sich gehen, die dem Ferment einen leichteren Zutritt zu dem spaltbaren Protoplasma gestatten, ähnlich dem Zersprengen der Zellen durch Frieren. Nun besitzen alle die aufgezählten Narkotika in mehr oder weniger hohem Grade die Fähigkeit, Lipoide zu lösen. Es ist daher anzunehmen, daß die eindringenden Dämpfe tatsächlich die lipoiden Bestandteile der Zelle lösend beeinflussen. Dadurch würde die Permeabilität des Protoplasmas für die Fermente erhöht, ihre Bewegungsfreiheit gesteigert, und so könnten diese ebenso wie in dem gefrorenen Organ früher ihr Zerstörungswerk beginnen, als unter normalen Verhältnissen.

Zum Verständnis des autolytischen Prozesses scheint es mir wichtig darauf hinzuweisen, daß Vermischung von normalem, d. h. intakte Leberzellen enthaltendem Leberbrei mit nach Gefrieren zerriebener, also gesprengte Zellen enthaltender Leber keine Einwirkung freien Fermentes auf die intakten Zellen bei der Autolyse erkennen ließ.

Da es hierzu notwendig war, mit in der Reibeschale fein zerriebener Leber zu arbeiten, und die Autolyse in diesem Falle langsamer vor sich geht, als in ganzen Stückchen, mußte ich die Zeit, die ich den mit Fl Na versetzten Leberbrei der Autolyse überließ von 6 auf 12 Stunden erhöhen. Das Ergebnis der Versuche war folgendes. Während die direkt zermürbelte Leber 11,5 Proz., nach Durchfrieren zerriebene Leber 19 Proz. durch Tannin nicht ausfällbaren Stickstoff ergab, so war bei Vermischung gleicher Teile normaler und gefrorener Leber 12,9 Proz. Filtrat-N nachzuweisen, also eher eine

Hemmung des autolytischen Prozesses durch Anwesenheit lebenden Gewebes als eine Einwirkung des freien Ferments auf die intakten Zellen.

Wäre letzteres der Fall gewesen, so hätte ja der Filtratstickstoff das arithmetische Mittel aus 11,5 und 19 Proz. sicher überschreiten müssen. Das Mittel wurde aber nicht einmal erreicht.

Ich glaube also das Resultat meiner Arbeit in folgenden Sätzen zusammenfassen zu können.

1. Nach vorübergehender Einwirkung der Narkotika wird die Autolyse in den ersten Stunden beschleunigt, die Latenzzeit auf ein Minimum herabgesetzt.

2. Die Ursache dieser Beschleunigung ist die fettlösende Eigenschaft dieser Agentien, die den lipoiden Kitt der Zelle lösend beeinflussen und den Fermenten freien Zutritt zum Protoplasma gestatten.

3. Intakte Zellen sind nicht von vorhandenem freien, d. h. ohne Latenz aktiven, Ferment angreifbar, sondern es ist zu dessen Einwirkung noch eine Zustandsänderung der Zelle selbst, eine Lockerung ihres Gefüges notwendig.

Inwieweit sich diese Ergebnisse auf Vorgänge im lebenden Organismus anwenden lassen, ist selbstverständlich nicht mit Sicherheit zu sagen. Einige Versuche an lebenden Tieren sind zwar auch in positivem Sinne ausgefallen, doch waren die Differenzen hier zu gering als daß aus diesen ein sicherer Schluß zu ziehen wäre. Doch auch diese kleinen Differenzen ermutigen zu näheren Untersuchungen, da doch jedenfalls im Leben bei erhaltener Zirkulation die Zersetzungsprodukte rasch fortgeschwemmt werden und so bei Untersuchung des exstirpierten Organes der Analyse entgehen.

XV.

Aus der Abteilung für experimentelle Medizin (Professor W. K. Lindemann) des Kiewer bakteriologischen Instituts.

Zur Frage von der Pathogenese der nephritischen Ödeme.

Von

Dr. med. S. Timofeew.

Die Frage von der Pathogenese der sogenannten nephritischen Ödeme erscheint überaus dunkel und verworren.

Die von Bright und Bartels aufgestellte hydrämische und hydrämisch-plethorische Theorie wurde von der toxischen abgelöst, die das Entstehen der renalen Hydropsien der Einwirkung irgend eines völlig unbekannten Giftes zuschreibt. Letzteres soll im Blute zirkulieren und die Durchlässigkeit der Gefäßwand alterieren, wodurch unter gewissen Umständen (Hydrämie, hydrämische Plethora, Kachexie) nephritische Ödeme hervorgerufen werden. (Cohnheim, Magnus, Senator).

Die weiteren Forschungen nach Cohnheim waren auf die Entdeckung dieses Giftes gerichtet, was die Entdeckung einer ganzen Reihe von Lymphagoga zur Folge hatte. Diese Resultate, die im biologischen Sinne sehr interessant waren, lösten dennoch nicht die Frage vom Gifte, das die Ödeme hervorruft, gaben aber Anlaß zu einer ungeheueren Anzahl von Arbeiten. In diesen letzteren ist Material für eine Theorie des Ödems niedergelegt.

Senator, Filatow, Tschirkow, Stoelzner u. a. haben die Frage von den nephritischen Ödemen, die ohne Eiweiß im Harn verlaufen (eiweißlose Ödeme), in den Vordergrund gerückt.

H. Strauß, Kozieczkowski, Widal, Hallion, Javal, Claude, Achard et Loeper, F. Müller, Albarran, Dufour, Steyrer, Albu, Georgopulos, E. Leopold, Nowatschek u. a. m. haben eines der Lymphagoga II. Reihe, und zwar das NaCl besonders hervorgehoben. Das Kochsalz wird in den Körpersäften (Seroretention) und -geweben (Historetention) zurückgehalten und

hält seinerseits im Organismus Wasser zurück, das bei Ernährungsstörung der Gefäßwand in die Körperhöhlen und Gewebspalten eindringt und so Hydrops hervorruft.

Schon früher haben Koranyi und Achard im Blute und zum Teil in den Geweben (Achard) zurückgehaltenen festen Molekeln die Eigenschaften eines Gefäßgiftes im Sinne von Senator und Cohnheim zugeschrieben.

Doch haben die Adepten beider Theorien so wenig Beweismaterial beigebracht, daß man nach F. Müllers Worten die Retention von NaCl und anderen Stoffen mit dem gleichen Recht, sowohl als die Ursache, als auch als die Folge der Ödeme ansprechen kann. Und erst im 20. Jahrhundert beginnen die Forscher Beweise dafür beizubringen, daß das die nephritischen Ödeme hervorrufende Gift organischer Natur ist und nicht von außen in den Organismus gelangt, sondern von ihm selbst sogar auch noch dann erzeugt wird, wenn die Ursache, durch die eine parenchymatöse Nephritis hervorgerufen wurde, beseitigt ist.

So hat Kast im Jahre 1902 in der zu Ehren von Kußmaul herausgegebenen Festschrift eine kurze Mitteilung darüber erscheinen lassen, daß das Blut von Nephritikern mit nephritischen Ödemen eine lymphagoge Substanz von ungeheurer Kraft enthält, die auch in die Hydropsflüssigkeit übergeht.

Im Jahre 1906 bemerkte Blanck aus dem Laboratorium von Senator bei der Untersuchung des Blutserums von Tieren mit Urannephritis und -ödemen, sowie von Kaninchen mit Chrom- oder Aloinnephritis (die keine Ödeme geben), daß, wenn man Kaninchen mit Chrom- oder Aloinnephritis etwas Serum oder Ödemflüssigkeit von einem mit Urannephritis behafteten Kaninchen injiziert, sich bei den ersteren gleichfalls Ödeme entwickeln. Diese Arbeit von Blanck war eine Wiederholung der Heinekeschen Versuche. Auf gesunde Tiere zeigte ein solches Serum keinerlei merkliche Wirkung.

Wenn wir noch hinzufügen, daß Starling in der Ödemflüssigkeit von Nephritikern ein starkes Lymphagogon entdeckte, so erschöpfen wir alle damit in der Literatur vorhandenen Angaben über die Anwesenheit von autolymphagogen Stoffen im Körper des Nephritikers. Aus diesen Arbeiten heben wir folgende Sätze hervor:

1. Im Blutserum und in der Ödemflüssigkeit ist bei nephritischen Ödemen irgend eine lymphtreibende Substanz vorhanden.
2. Diese lymphtreibende Substanz ruft bei Tieren mit kranken Nieren Ödeme hervor.

Es ist nicht schwer zu bemerken, daß die nephritischen Ödeme eine überaus komplizierte Erscheinung darstellen und daß den der einen oder anderen Theorie dieser Ödeme als Grundlage dienenden Tatsachen nur eine sekundäre oder untergeordnete Bedeutung zukommt, da weder Hydrämie, noch hydrämische Plethora, noch NaCl an sich ein Ödem hervorrufen können; daneben kann man eine ganze Reihe von Stoffen vermerken, deren Anwesenheit im Blute genügt, um das Blut hydrämisch zu machen, sowie schnell seine Gerinnungsfähigkeit herabzusetzen und die Durchlässigkeit der Gefäßwand zu verstärken. Man braucht nur an die Schnelligkeit, mit welcher sich in einigen Fällen von akuter Nierenentzündung (Senator) Ödeme entwickeln, zu denken, wo die Ödeme für den Kranken selbst das erste Krankheitssymptom darstellen; es genügt ferner, sich die Hartnäckigkeit der Blutungen bei Nephritikern und die Verlangsamung der Blutgerinnung bei ihnen ins Gedächtnis zu rufen, um mit gutem Rechte voraussetzen zu können, daß bei nephritischen Ödemen sich im Blute schnell ein Lymphagogon I. Reihe einstellt. Im weiteren Verlaufe dieser Abhandlung wird der Versuch gemacht, die Natur dieser Substanz, ihre Quellen und die Bedingungen, unter denen sie im Blute auftritt, näher zu beleuchten. Außerdem soll versucht werden, auf experimentellem Wege die Wirkungsweisen dieses Giftes bei der Entwicklung von nephritischen Ödemen aufzuklären.

Meine Untersuchungen.

I. Kapitel.

1. Zweck und Technik der Versuche.

Das vorausgesetzte spezifische Gift der nephritischen Ödeme, das zu den Lymphagoga gehört, muß entweder die Lymphbildung verstärken, oder das Gleichgewicht zwischen Lymphbildung und Lymphresorption aufheben.

Von diesem Standpunkte ausgehend, haben wir normales Tierserum auf das Vorhandensein von Lymphagoga untersucht und waren nach Erhalt von negativen Resultaten bemüht, durch Ligatur der Nierenarterie und des Ureters ihr Auftreten im Blute hervorzurufen.

Außerdem wurde das Serum von nephrektomierten Tieren untersucht, und ebenso die Wirkung von Nierenemulsion und deren Filtrat durch einen Chamberland-Filter.

Die Versuche wurden an einer Tierart angestellt, da das Einführen von Serum einer Tierart in das Blut eines einer anderen Art angehörenden Tieres Hämolyse hervorruft, was an sich schon die Lymphabsonderung verstärkt. Außer der hämolytischen Wirkung

kommt dem heterogenen Serum eine allgemeine Toxizität zu, was gleichfalls den Versuch trüben würde.

Unsere Versuche wurden auch noch auf Grund folgender Erwägungen an Hunden angestellt: es läßt sich bei ihnen der Ductus thoracicus mit Leichtigkeit auffinden, derselbe ist von ziemlicher Größe, die Intensität der Lymphabsonderung ermöglicht eine genaue Notierung der aufgefangenen Flüssigkeitsmengen.

Außerdem ist der Hund ein so widerstandsfähiges Tier, daß es, wie uns scheinen will, noch niemand gelungen ist, bei Hunden hartnäckige Ödeme hervorzurufen, während bei Kaninchen Ödeme leicht durch salpetersaures Uran (Richter), Eiweiß, konzentrierte Kochsalzlösung u. a. m. erhalten werden können.

In allen Versuchen, wo der Duct. thor. aufgesucht werden mußte, wurde folgende Technik durchgeführt: ein Längsschnitt wurde entlang dem äußeren Rande des linken M. sterno-mastoideus geführt. Alsbald tritt unter der Haut die V. jugularis hervor, die in der Richtung zur Spitze des Pleuralsackes unter dem Muskel in der Masse des Unterhautzellgewebes verläuft. Zieht man die Vene in der unteren Hälfte vom Muskel ab, so kommen zwischen der Vene und dem Muskel drei schräg von oben nach unten und von innen nach außen verlaufende Venenstämmchen zum Vorschein, von denen das untere mit dem Pleuralsack in Berührung kommt, während das mittlere an seiner Eintrittsstelle in die V. jugularis mit der A. transversa colli zusammentrifft. An dieser Stelle wird nun eben der Duct thor., der sich bald mit Venenblut füllt, bald wieder hell erscheint, bloßgelegt. Beim Hunde mündet er, bald mit einem, bald mit zwei Enden in die vena jugularis externa. Im letzteren Falle umfassen diese Enden das Arterienstämmchen. Wenn sich aber der Duct. thor. bei seiner Einmündung in eine größere Anzahl von Stämmchen verzweigt, (was unter zwanzig Fällen einmal vorkommt), so ist es besser, von dem Versuche abzustehen in Anbetracht der Schwierigkeit, die das Einführen der Kanüle verursacht, und der fehlerhaften Bestimmung der Lymphmenge.

Der Duct. thor. wurde hart an seiner Einmündung in die Vene mit einem langen Faden abgebunden, dessen Enden vermittelst einer Pinzette an der Haut festgelegt wurden. Ferner wurde das zuführende Ende des Duct. thor. vermittelst einer schwach federnden Klemme abgetrennt und vor derselben eine neue Ligatur angelegt. Sodann wurde mit einer guten Schere eine Öffnung in den Duct. thor. gemacht, in diese ein Finder (gebogene Nadel mit abgeplatteter Spitze) eingeführt und mit Hilfe des letzteren die Kanüle eingestellt

und durch Ligatur befestigt. Wir benutzten möglichst dicke; sie wurden in Paraffinöl aufbewahrt; dadurch, daß sich die Wände der Kanüle mit diesem Öl bedecken, wird dem Gerinnen der Lymphe im Lumen der Kanüle vorgebeugt. Die Lymphe wurde in graduierten Maßzylindern aufgefangen.

Zur Gewinnung des Serums wurde Blut aus der Arterie oder Vene in sterile Zylinder aufgefangen und unverzüglich auf Eis gestellt. Nach ein bis zwei Tagen wurde das Serum gesammelt und bis zum Gebrauch in sterilen Kolben aufbewahrt. Wenn sich das Serum als stark mit Hämoglobin gefärbt erwies, so wurde es nicht benutzt, da nach den Versuchen von Bainbridge die Hämoglobinlösungen eine lymphtreibende Wirkung ausüben. Das Blutserum von Hunden mit unterbundener Nierenarterie oder -vene ist stets merklich mit Hämoglobin gefärbt, da es hämolytische Eigenschaften aufweist. Einige die hergestellten Sera betreffende Details werden in den Tabellen zu den einzelnen Versuchen mitgeteilt.

Die Versuche zur Bestimmung der Intensität der Lymphabsonderung wurden ohne Narkose durchgeführt, da Chloroform, Morphium und Äther unseren Beobachtungen zufolge, die in unserer Arbeit über die lymphtreibende Wirkung des Alkohols einzusehen sind, Lymphagoga von beträchtlicher Stärke darstellen. Arbeitet man nur mit scharfen Instrumenten, so erfolgt der Hautschnit rasch und das Operieren im Unterhautzellgewebe ruft von seiten des Tieres keinerlei Reaktion hervor.

Das Serum wurde durch eine in die v. femoralis eingestellte, mit einem Hahn versehene Kanüle eingeführt.

2. Lymphtreibende Wirkung des normalen Serums.

Nr. des Versuches	Gewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung in je 5 Minuten	Herstellungs- und Einführungsart des Serums. Eigenschaften desselben	Lymphabsonderung in je 5 Min. nach Einführung des Serums	Bemerkungen
1	13000	1,6 2,0 1,6 1,6	Blut zur Serumgewinnung aus der linken Nierenvene vermittelst einer mit Hilfe der Laparotomie durch die v. jugularis externa, das Herz und die v. cava inferior in die v. renalis eingeführten Kanüle entnommen. Serum nach 5 Tagen geprüft; leicht gefärbt. In die v. femor. 60 ccm eingeführt.	3,0 3,0 2,0 1,5	Lymphe gerinnt schnell. Die im Laufe der ersten 10 Min. vermerkte Verstärkung um 1 ccm in 5 Minuten kann auf Rechnung der Unruhe des Tieres gesetzt werden. Lymphe von milchweißer Färbung, wie vor der Injektion.

Nr. des Versuches	Gewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung in je 5 Minuten	Herstellungs- und Einführungsart des Serums. Eigenschaften desselben	Lymphabsonderung in je 5 Min nach Einführung des Serums	Bemerkungen
2	14000	3,0 1,8 2,2	In die v. femor. 25 ccm durchsichtigen aus dem Blute der v. renalis stammenden Serums eingeführt. Die Kanüle wurde mit Hilfe eines Lendenschnittes in die v. ren. eines 17000 g wieg. Hundes eingestellt. Serum gelangte nach 7 Tagen z. Anwendung.	2,2 2,0 2,0	Lymphe gerinnt schnell. Von weißlich-gelber Färbung, wie vor der Einspritzung.
3	16000	2,0 2,5 2,2	Serum aus dem Blute der a. carotis eines 14000 g wiegenden, hochbeinigen, überaus mageren und entkräfteten Hundes gewonnen. Harn desselben ohne Eiweiß. Nach 4 Tagen 80 ccm klares Serum eingespritzt.	10,0 17,0 13,5 8,0 5,5 4,5 3,5 5,0 4,8 3,5 3,4 3,5 3,4 4,0 3,8 3,0 3,2 3,0 2,3	Die Lymphe änderte bereits in den ersten 5 Minuten ihre Qualität: während die ersten Tropfen weiße Gerinnsel gaben, gerannen die folgenden langsam. Die 2. Portion gerann nach 10 Min. und die folgenden in 15—20 Min. Die Lymphe färbte sich allmählich rot, wobei gleichzeitig ihre Durchsichtigkeit zunahm. Sie wurde dünnflüssig. Gegen Ende der 3. Stunde begann die Menge der roten Blutkörperchen sich zu verringern und in der Lymphe trat Chylus auf.
4	11190	6,6	Serum aus dem Blute eines Hundes von 12000 g Körpergewicht gewonnen. Serum durchsichtig, nach 6 Tagen benutzt, 60 ccm in die v. femor. injiziert.	4,0 4,2 4,0 4,0	Lymphe fließt träge ab und gerinnt alsbald. Nach Feststellung der angegebenen Zahlen in die v. femor. 30 ccm eines aus dem Blute der v. renalis herstammenden 20 tägigen Serums, das die ganze Zeit hindurch über dem Coagulum gestanden hatte und stark mit Hämoglobin gefärbt war, eingeführt. Dieses Serum war vom Versuch Nr. 2 übrig geblieben. Man erhielt: 9,8, 8,7, 9,0, 6,6, 6,0. Diese Verstärkung der Lymphabsonderung kann in Beziehung gebracht werden zu der lymphtreibenden Wirkung des Hämoglobins.
5	19130	1,0 0,75 1,2	Blut zur Bereitung des Serums aus der a. carotis eines 11500 g wiegenden Hundes genommen. Injiziert: 100 ccm klares Serum in die v. femor. Das Serum 5 Tage alt.	0,5 0,8	Die Lymphe begann merklich langsamer abzufließen und sogar in der Kanüle zu gerinnen.

Nr. des Versuches	Gewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung in je 5 Minuten	Herstellungs- und Einführungsart des Serums. Eigenschaften desselben	Lymphabsonderung in je 5 Min. nach Einführung des Serums	Bemerkungen
6		2,0 1,5	Serum aus dem Blute der v. jugularis bereitet. Nach 5 Tagen benutzt. In die v. femor. 60 ccm klares Serum eingespritzt.	1,0 1,2 1,5	Lymphe blieb von gelblichweißer Farbe, ohne sich in ihrer Qualität zu ändern.

Auf Grund der angeführten Versuche mit dem Blutserum normaler Tiere läßt sich behaupten, daß, wie übrigens zu erwarten war, ein solches Serum bei Hunden keine lymphtreibende Wirkung zeigt In dieser Hinsicht macht es keinen Unterschied, ob das Blut aus Arterien oder Venen (a. oder v. renalis oder anderen) herstammt. Fall No. III, wo man eine Verstärkung der Lymphabsonderung um 5 bis 8 mal mit scharf ausgeprägten Veränderungen der Qualität erhielt, widerspricht nicht einer solchen Folgerung, da das Tier, von dem das Serum herrührte, entkräftet war. Bei der Sektion desselben konnte außer einer mäßigen Hyperämie der inneren Organe und einer Vergrößerung der Lymphdrüsen des Mesenteriums nichts weiter beobachtet werden. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte jedoch umschriebene trübe Schwellung und sogar Nekrose der Leber-, Nieren- und Herzzellen festgestellt werden. Wir führen diesen Fall ausschließlich mit der Absicht an, um zu zeigen, daß auch bei unbedeutenden Veränderungen in den parenchymatösen Organen sich das Blutserum solcher Tiere als stark lymphtreibend erweisen kann.

3. Versuche mit dem Blutserum nephrektomierter Tiere.

Wir sahen bereits, daß nach den Beobachtungen von Starling, Kast und Blanck bei parenchymatösen Nephritiden im Blute lymphagoge Stoffe auftreten. Am einfachsten wäre es wohl, dieselben eben als Substanzen aufzufassen, die infolge einer Störung der sekretorischen Nierenfunktion im Blute zurückgehalten wurden. Augenscheinlich müßte sich die größte Menge dieser Substanzen bei beiderseitiger Nephrektomie anhäufen, und das Blutserum solcher Tiere müßte besonders stark ausgeprägte lymphtreibende Eigenschaften besitzen. Solchenfalls wären die Koranyi-Achardsche und die Straußsche Theorie klar bewiesen. Indessen erhält man in Wirklichkeit diesen Voraussetzungen völlig widersprechende Resultate.

Hier folgt eine Tabelle, auf der die Ergebnisse der Untersuchung des Blutserums nephrektomierter Tiere verzeichnet sind.

Versuche mit beiderseitiger Nephrektomie.

Nr. des Versuches	Gewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung in je 5 Minuten	Herstellungs- und Einführungsart des Serums. Eigenschaften desselben	Lymphabsonderung in je 5 Min. nach Einführung des Serums	Bemerkungen
1	16400	1,3 2,0	Zur Serumgewinnung Blut von einem Hunde genommen, dem vor 26 Stunden beide Nieren entfernt worden. Serum durchsichtig; geprüft nach 48 Stunden. In die v. femor. 60 ccm eingeführt.	1,5 2,2 2,8 1,0 2,0	Die Lymphe blieb getrübt, von weißlicher Färbung und gerann leicht. Der Hund zeigte nach Einführung des Serums geringfügige Übelkeitsbewegnngen. Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen und Ödeme nicht gefunden.
2	14000	2,0 1,5 2,1	Von einem 15600 g wiegenden Hunde mit beiderseitiger Nephrektomie wurde Blut 48 Stunden nach der Operation genommen.	2,3 3,0 4,2 3,0 2,0 1,8	Lymphe qualitativ unverändert. Brechbewegungen. Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen u. Ödeme nicht vorhanden.
3	18700	2,5	Serum von einem 14000 g wiegenden Hunde 27 Stunden nach Entfernung beider Nieren genommen. Nach 24 Stunden benutzt. Durchsichtig. 150 ccm eingespritzt.	2,4 2,8 3,8 4,8 4,4 3,0 2,0 2,2	Lymphe qualitativ unverändert. Weder Erbrechen, noch Übelkeit. Es wird nur Unruhe d. Tieres beobachtet. Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen u. Ödeme nicht gefunden.

Wie aus dieser Versuchstabelle ersichtlich, besitzt das Serum nephrektomierter Tier im Grunde keine lymphtreibenden Eigenschaften. Die in den vorstehend aufgeführten Versuchen erhaltenen geringfügigen und kurzandauernden Verstärkungen lassen sich mit gutem Recht durch mechanische Ursachen erklären. In der Tat entwickelt sich gleich nach Einführung eines solchen Serums in das Blut eines gesunden Tieres bei letzterem Unruhe, Übelkeits- und Brechbewegungen. Hierbei vergrößert sich die Lymphabsonderung um 0,3—2,0 für je 5 Minuten während eines Zeitraumes von etwa 10—15 Minuten, wobei die Lymphe keinerlei qualitative Veränderung erleidet, sich in nichts von der vor Einführung des Serums abgeflossenen unterscheidend. Einen derartigen Grad von Verstärkung der Lymphabsonderung können wir auch durch einfaches Streichen der Extremitäten oder Kompression des Bauches erreichen, welch letztere auch bei Übelkeit statthat.

Auf Grund der angeführten Versuche müssen wir zu dem Schlusse gelangen, daß die Stoffe, die die Ursache von Ödemen bei Nephritiden abgeben, im Organismus nicht unabhängig von den Nieren entstehen, sondern auf die

eine oder andere Weise als das Resultat einer Veränderung der letzteren aufzufassen sind. Um der Lösung dieser Frage näher zu kommen, haben wir folgende Versuche angestellt. —

II. Kapitel.

Die lymphtreibende Wirkung der Nierensubstanz.

1. Versuche mit Nierenemulsion.

Zur Gewinnung von Nierenemulsion wurden Hundenieren genommen.

Um uns von der Gesundheit einer Niere zu überzeugen, wurde ein Teil derselben zur mikroskopischen Untersuchung abgeteilt, während der verbleibende Teil von Fett und Kapsel befreit, mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült, fein zerschnitten und von neuem zur Entfernung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen wurde. Sodann wurden 5,0 derselben im Mörser mit feingestampftem geglühtem Glase zerrieben und allmählich mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung vermengt. Nach der Filtration durch Filtrierpapier erhielt man eine trübe Flüssigkeit, von der bereits 10 ccm genügten, um bei Einführung in die Vene einen großen Hund zu töten. Diese steril zubereitete Nierenemulsion kann wochenlang aufbewahrt werden, ohne ihre Giftigkeit zu verlieren. Wenn man solch ein Serum 1000 mal mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und es durch einen Chamberlandschen Filter filtriert, so erhält man eine klare Flüssigkeit von gelber Farbe, die sich nun schon 1 1/2 Jahre aufbewahren läßt, ohne ihre, im Verhältnis zu der Emulsion wenn auch nur schwach ausgeprägten Eigenschaften zu verlieren.

Ich habe im ganzen 12 Versuche mit der Nierenemulsion angestellt, aber nur 4 davon aufgeführt, da in den letzteren Fällen das Tier nach dem Versuche getötet und seine Organe untersucht wurden. In den übrigen 8 Fällen begannen die Versuche mit der Einführung der Nierenemulsion, wurden aber sodann mit anderen Lymphagoga fortgesetzt, weshalb die Sektionsergebnisse verschieden waren. Was aber die Lymphabsonderung in diesen Fällen anbelangt, so verstärkte sie sich jedesmal bei Einführung der Emulsion in gleicher Weise, wie in den in der Tabelle verzeichneten Fällen. Bei der Sektion der 4 getöteten Versuchstiere wurden in der Bauchhöhle jedesmal 1—2 Eßlöffel Flüssigkeit, die der aus dem Duct. thor. stammenden Lymphe ähnlich war, vorgefunden. Die Lymphgefäße treten deutlich hervor und sind leicht von den Chylusgefäßen zu unterscheiden, da sie durch die Farbe ihres Inhaltes

unterschieden sind: es erweist sich, daß dank der starken Überfüllung der Lymphbahnen der Abfluß des Chylus in den Duct. thor. erschwert ist. Die Nieren sind bleich, etwas ödematös; besonders stark ödematös erscheint die Leber. Die Lungen sind in einzelnen Fällen dermaßen ödematös, daß sich sogar in den größeren Bronchen Odemflüssigkeit findet.

Nr. des Versuches	Gewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung in je 5 Min.	Herstellungs- und Einführungsart der Nierenemulsion. Eigenschaften derselben	Lymphabsonderung in je 5 Min. nach Einführung der Nierenemulsion	Bemerkungen
1	14000	0,5 ccm Lymphe trübe, weißlich, gerinnt sofort.	5,0 ccm Nierenemulsion in die v. femor. eingespritzt.	8,0 5,0 4,4 6,8 5,0, d. i. eine Zunahme der Lymphabsonderung von 9—16 mal	Die Lymphe wurde dünnflüssig, gerann langsam; in ihr trat eine Beimengung von roten Blutkörperchen auf. Es wurden Atmungsbeschleunigung, Herzklopfen und Übelkeit vermerkt.
2	13500	1,0 1,2 ccm halb durchsichtige gelbliche Lymphe.	3,0 ccm Nierenemulsion, mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, in die v. femor. injiziert.	12,0 14,0 12,5 11,0 Verstärkung der Lymphabsonderung 11—12 mal	Die Lymphe wurde sofort dünnflüssig, gerann nicht früher als nach 20—30 Min. Sie ist durch Beimengung von roten Blutkörperchen rosa gefärbt. Es bestand Erbrechen und Zittern am ganzen Körper.
3	15500	1,0 0,75	10,0 ccm Nierenemulsion in die v. femor. injiziert.	10,0 12,0 8,0 was einer Zunahme v. 8—10 mal gleichkommt.	Nach 45 Minuten trat der Tod ein. Sektion ergab starkes Lungenödem. Lymphe blutfarben. Vor dem Tode Erbrechen.
4	17000	1,3 1,0 1,2	100 cm phys. Kochsalzlösung, die mit 1 ccm Nierenemulsion versetzt wurden, eingeführt.	17,0 18 22,0 21 19,0 d. i. eine Verstärkung von 15—22 mal	Die Lymphe gab nicht eher als nach 30—40 Min. unbedeutende Gerinnsel. Sie ist völlig wässerig. Enthält in geringer Menge rote Blutkörperchen. Das Blut des Tieres gab nach Verlauf von nicht weniger als 10 Min. lockere Gerinnsel.
5	16000	3,0	1000 mal verdünnte, durch einen Chamberlandfilter filtrierte Nierenemulsion injiziert. Dieses Filtrat gab beim Kochen keine Trübung. 60 ccm davon in die v. femor eingeführt.	3,5 5,0 4,4 4,9 4,2	Die Lymphe wurde dünnflüssiger, gerann langsamer. Beimengung von roten Blutkörperchen äußerst gering: 8—10 im Gesichtsfelde. Farbe der Lymphe nicht verändert. Es wurden 4 derartige Versuche mit Nierenemulsionfiltrat angestellt. In einem derselben gelangten keinerlei Veränderungen, weder der Qualität, noch der Quantität der Lymphe zur Beobachtung.

So nimmt also bei Einführung von Nierenemulsion ins Blut die Lymphabsonderung von 8—22mal zu, wobei die Lymphe in ungenügendem Maße abfließt und sich in merklicher Quantität in der Bauchhöhle ansammelt. Die Lymphe ändert sich qualitativ, ihre Gerinnungsfähigkeit nimmt stark ab, es treten rote Blutkörperchen in ihr auf, sie wird dünnflüssig. Das Blut gerinnt auch langsamer.

Das berechtigt uns dazu, der Reihe der Heidenhainschen Lymphagoga auch die Nierenemulsion zuzuzählen, die, was Stärke der Wirkung anbelangt, dem Krebsextrakt, Infus von Blutegelköpfen, von Peptonen usw. nicht nachsteht. Wie bei den genannten Lymphagoga, kann man auch bei der Wirkung des Nierenextraktes beträchtliche Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems (Übelkeit, Erbrechen, Zittern des Körpers) vermerken, die mit der Verdünnung der Emulsion und der Verringerung der Dosen nachlassen. Eine direkte Beziehung zwischen Stärke der nervösen Erscheinungen und Lymphabsonderung ist nicht vorhanden. Jedenfalls kann man sagen, daß die Lymphabsonderung desto gleichmäßiger und intensiver vor sich geht und die Lymphe dabei desto ärmer an Erythrozyten ist, je weniger Übelkeit auftritt. (Vergl. Nr. 4.)

Die lymphtreibende Wirkung des Nierenextraktes war bis hierzu ungeachtet dessen, daß Versuche mit Nierenextrakt recht häufig angestellt wurden, unbekannt.

2. Ein Beweis für den Übergang der Produkte der Cytolyse ins Blut.

Was ist denn in diesem Extrakte enthalten? Birgt sich nicht im Nierenepithel irgend ein spezifisch wirkender Stoff, der, ins Blut gelangt, reizend im Sinne von Cohnheim und Senator wirkt?

a) Innere Sekretion.

Bereits im Jahre 1869 sprach Brown-Séquard den Gedanken von dem Bestehen einer inneren Nierensekretion aus, indem er darunter den Übergang einer spezifischen Substanz aus den Nieren in den Blutstrom verstand, die den normalen chemischen Zustand des Blutes aufrecht erhalte und deren Ausfall die Anhäufung von Giften, die Urämie hervorrufen, im Blute zulasse. Brown-Séquard hat aber damals keine Beweise für das Vorhandensein einer solchen Sekretion erbracht.

Die ersten Hinweise auf das Wesen der Substanzen, die aus den Nieren ins Blut treten können, hat Lépine gegeben. Er be-

merkte, daß bei Unterbindung beider Harnleiter die Tiere am dritten Tage bei Sinken der Temperatur und Störungen des Magen-Darmtraktus eingehen. Wenn man jedoch die Durchgängigkeit der Ureteren nicht durch Ligatur, sondern dadurch aufhebt, daß man in dieselben Kanülen einstellt, die mit einem physiologische Kochsalzlösung enthaltenden und unter einem größeren Drucke, als dem in den Ureteren herrschenden, stehenden Gefäße verbunden sind, so beobachtet man in diesem Falle nicht Erbrechen und Übelkeit, sondern Temperaturerhöhung, Atmungsbeschleunigung und eine sich bis zu Krämpfen steigernde Erregung. — Daß diese Erscheinungen vom Übertritt von Nierenbestandteilen ins Blut abhängen, das beweist Lépine folgendermaßen: wird einem Hunde das Filtrat von einer mit sterilisiertem Wasser zerriebenen Niere ins Blut eingeführt, so steigt seine Körpertemperatur bis 40° C[1]), es tritt Übelkeit mit verstärkten Bewegungen und Atemnot auf.

So nimmt also Lépine das Vorhandensein von thermogenen, dyspnogenen und anderen Prinzipien in der Nierensubstanz an.

In der Reihe der Forscher, die den Einfluß der inneren Sekretion der Nieren zum Gegenstande ihres Studiums gemacht haben, ist sodann Meyer zu nennen. Er wandte sein Hauptaugenmerk auf den Atmungsakt, da die Veränderungen desselben sich leicht graphisch darstellen lassen. Er injizierte einem nephrektomierten Hunde intraperitoneal 10 ccm filtrierten Nierenextraktes und bemerkte, daß nach einem kurzandauernden Erregungszustande bei dem Hunde die periodischen Cheyne-Stokeschen Atmungsphasen verschwanden, die bei demselben infolge von Urämie bestanden. Das Blut normaler Tiere übte die gleiche Wirkung auf die Atmung von urämischen Tieren aus, jedoch in geringerem Grade.

Das aus den Nierenvenen stammende Blut ergab besonders scharf ausgeprägte Resultate. Hierin erblickt Meyer den Einfluß der Nierensekretion auf die Dissimilationsprodukte, die seiner Meinung nach die Urämie bedingen. Den Meyerschen Versuchen gingen die Arbeiten von Brown-Séquard und d'Arsonval vorauf, die dasselbe Thema behandeln. Im darauffolgenden Jahre 1894 erbrachte Meyer noch neues Beweismaterial für die innere Nierensekretion: er infundierte einem ge-

---

[1]) Interessant ist, daß Heidenhain bei seinen Versuchen mit den Lymphagoga I. Reihe gleichfalls eine Erhöhung der Körpertemperatur der Versuchstiere vermerkt.

sunden Hunde Blut von einem urämischen Tiere und konnte keinerlei Atmungsstörungen beobachten.

Injiziert man nach der Nephrektomie einem Tiere 225 ccm defibriniertes Blut von einem urämischen Hunde, so bildet sich beim ersteren Cheyne-Stokesches Atmen aus und es geht bald ein. Das sind die im wesentlichen schwachen Beweisgründe für die Existenz einer inneren Nierensekretion, wie sie von den Begründern der Theorie beigebracht werden.

Wir begegnen hier der Vermengung der verschiedenartigsten Begriffe. Beim Studium der inneren Nierensekretion haben die genannten Autoren bald Nierensubstanz als Extrakt, bald aus gesunder Niere stammendes Venenblut benutzt. Wenn wir auch berechtigt sind, nach Analogie der ihrer Ausführungsgänge beraubten Drüsen (gland. thyreoidea, gl. suprarenalis) als innere Sekretion den Übertritt von irgend welchen spezifisch wirkenden Substanzen in das die Organe durchströmende Blut anzusprechen, so ist es doch völlig verfehlt, diesen Terminus auf Extrakt, der aus feinzerriebenen Geweben erhalten wurde, anzuwenden. Diese Substanzen verhalten sich zueinander ungefähr ebenso, wie die Exo- und Endotoxine der Bakterien. Wir sehen von der wahren, direkten Nierensekretion ab, die in keiner direkten Beziehung zur Entstehung der Nierenödeme steht, oder wenigstens in dieser Hinsicht eine terra incognita ist, und müssen bei den Substanzen der 2. Kategorie, die beim Zerfall des Nierengewebes ins Blut übergehen, stehen bleiben.

Aus diesem Grunde haben nur die Arbeiten derjenigen unserer Vorgänger für uns Interesse, die mit Nierenextrakten oder aber mit Venenblut gearbeitet, das aus dem auf die eine oder andere Weise beschädigten Organe (Hydronephrose, Unterbindung der a. renalis, Nephritis) geflossen, d. h. die mit einem solchen Material gearbeitet, in dem man die Anwesenheit von Substanzen 2. Kategorie voraussetzen kann. Diese Substanzen besitzen, wie aus allen Versuchen hervorging, in der Tat scharf ausgeprägte toxische Eigenschaften: sie riefen Dyspnoë, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe hervor, erhöhten nach den Lépineschen Versuchen die Temperatur, steigerten nach den Versuchen von Tigerstedt den Blutdruck und erscheinen nach unseren Beobachtungen als sehr stark wirkende Lymphagoga. Andererseits erweisen sie sich, wie die Beobachtungen von Lépine, Meyer, Capitan, Obolenski, Schiperowitsch, Uspenski, Dieulafoy gezeigt haben, als Gegengifte gegen die hypothetischen Urämiegifte. Augenscheinlich beweisen alle von Meyer und Lépine zugunsten der Existenz der inneren Sekretion,

der Nieren beigebrachten Argumente nur die Möglichkeit des Überganges der Zerfallsprodukte des Nierengewebes ins Blut. Und nur der obenangeführte Meyersche Versuch mit dem aus einer gesunden Niere stammenden Venenblut kann als Beweis für die wahre innere Nierensekretion gedeutet werden.

b) Die Bedingungen des Auftretens von Lindemannschen Nephrotoxinen im Blut.

Als ein anderes Argument für den Übergang von Nierensubstanz ins Blut dient die Entwicklung des Nephrotoxins. Und zwar haben die Untersuchungen von Lindemann, Nefediew u. a. gezeigt, daß die in den Organismus eingeführte Nierensubstanz das Entstehen einer Immunität bedingen und das Serum immunisierter Tiere in ein sehr starkes Nierengift verwandeln kann.

Als erste, bahnbrechende Arbeit in dieser Hinsicht erscheint die im Jahre 1900 von W. K. Lindemann publizierte. Lindemann immunisierte Meerschweinchen dadurch, daß er ihnen unter die Haut geringe Quantitäten einer feinzerriebenen Kaninchenniere brachte (1,25—2,6 ccm auf das kg Körpergewicht). Noch größere Dosen führten zum Tode des Tieres. Nach einigen Injektionen wurde das Blutserum des Meerschweinchens einem frischem Kaninchen eingeführt, bei dem sich als Folgeerscheinungen Albuminurie, Anurie und schwere Urämie entwickelten. Diese Versuche wurden in Analogie zu den Bordetschen Versuchen durchgeführt, die zur Gewinnung von hämolytischem Serum gedient hatten.

Eben dieses im Blute des Meerschweinchens als Antikörper zur Entwicklung gelangte sekundäre Toxin erscheint von beständigem Charakter und ist leicht zu bemerken. Der Entdecker desselben hat ihm den Namen Nephrotoxin (Heteronephrotoxin, seiner Wirkung nach Hetheronephrolysin) gegeben. Es erübrigte die Existenz der Autonephrotoxine nachzuweisen, und wir erhielten dann einen Beweis dafür, daß wenigstens in einzelnen Fällen ein verstärkter Übertritt des in den zerfallenden Nierenepitelzellen enthaltenen Giftes ins Blut stattfindet, denn sonst würde keine Bildung von Autonephrotoxinen erfolgen. Dieser Beweis ist von Nefediew erbracht worden. Er unterband den Ureter beim Kaninchen und spritzte das Blut desselben einem anderen Kaninchen ein, wobei sich bei letzterem diffuse Nephritis entwickelte.

Es hält nicht schwer zu bemerken, daß das Auftreten des Nierenzellengiftes seine Wirkung nicht nur auf das Blut, sondern

auch auf die nicht operierte Niere ausübt: während man bei einseitiger Nephrektomie sehr selten (Ignatowski, Castaigne et Rathery) Veränderungen in der erhalten gebliebenen Niere beobachtet, entwickeln sich bei Unterbindung des Ureters oder der Nierenarterie in der nicht operierten Niere, wie wir weiter unten sehen werden, hauptsächlich cytolytische Prozesse. Ganz wie bei Hydronephrose und Unterbindung der a. renalis, entstehen die Autonephrolysine auch bei toxischen parenchymatösen Nephritiden.

Klare Beweise für letzteres wurden gleichzeitig mit dem Erscheinen der Nefediewschen Arbeit von W. K. Lindemann erbracht, der zu diesem Zwecke die Chromnephritis benutzte. Er injizierte Tieren Chrom in geringen Dosen und sammelte deren Blutserum einige Tage nach der Einspritzung auf der Höhe der Entwicklung der toxischen Nephritis. In demselben war auch nicht eine Spur von Chrom nachweisbar, und trotzdem rief es bei anderen Tieren parenchymatöse Nephritis, Cytolyse hervor und wirkte in einer 10,0 übersteigenden Dosis als tödliches Gift.

Ohne mich bei den überaus zahlreichen in den letzten Jahren erschienenen Publikationen, die ausschließlich den Charakter von Kontrollarbeiten tragen (Sata, Wischnewski, Hulot et Ramond, Albarran et Bernard), aufzuhalten, begnüge ich mich damit, die Tatsache festzustellen, daß unter allen hier vermerkten Umständen Autolysine entstehen und folglich die giftigen Grundstoffe des Nierenepithels ins Blut übertreten.

3. Die Notwendigkeit eines besonderen Namens für die giftigen Substanzen des Nierengewebes.

Aus diesen Daten folgt, daß nicht nur diejenigen Stoffe, die im Organismus bei der Immunisation durch Nierenzellen, oder bei der Auto-Immunisation infolge der Resorption der Niere entstehen, als äußerst starke Gifte für den Organismus erscheinen, sondern daß die Nierensubstanz selbst, wenn einmal ihre Zellen zerstört sind, für den Organismus eine weitaus nicht indifferente Substanz ist. Hinweise hierauf finden wir bei Metschnikow, Lindemann, Delezenne, Golowin, Sata. Sie haben aber diesem Gifte bis hierzu keinen besonderen Namen gegeben, indem sie dasselbe z. B. als giftiges Prinzip oder giftige Substanzen des Nierengewebes bezeichneten; ihre Antikörper aber wurden Cytotoxine genannt.

Es erscheint höchst wahrscheinlich, daß die spezifischen Substanzen einen ständigen Bestandteil jeder

Zelle darstellen und den Endotoxinen der Bakterien analog sind.

Wir schlagen vor, die beim Untergange von Zellen freiwerdenden giftigen Substanzen Blaptine[1] zu nennen und speziell die giftigen Suhstanzen, die beim Untergang der Nierenzellen frei werden — Nephroblaptine; in der Anwesenheit dieser Nephroblaptine im Extrakt aus Nierensubstanz oder im Blute eines Tieres mit beschädigten Nieren ist eben auch das spezifische Gift der nephritischen Ödeme gegeben.

III. Kapitel.

Die lymphtreibende Wirkung des Nephroblaptine enthaltenden Blutserums.

Ist unsere den vorhergehenden Abschnitt beschließende Annahme richtig, so muß bei Tieren, die einer der zur Autonephrolysinbildung führenden Operationen unterworfen wurden, das Blutserum bis zum Eintritt der Immunisation lymphtreibende Eigenschaften besitzen, was wir aus dem Untenstehenden eben auch ersehen.

1. Veränderung in der Lymphabsonderung bei Tieren mit unterbundener Nierenarterie oder unterbundenem Ureter.

Die durchschnittliche Lymphabsonderung beim Hunde ist 1,2—3,0 ccm in 5 Minuten gleichgesetzt.

So tritt also das Faktum klar zutage, daß sich in demselben Organismus, in dem die Bedingungen für eine Resorption der Nierensubstanz gegeben sind, die Lymphabsonderung um 2—8 mal vergrößert. (Siehe die Tabelle auf S. 281.)

Hier kann von einer Retention von Salzen oder von harnbildenden Stoffen keine Rede sein. Wenn hier eine derartige Retention eine Rolle spielen würde, so erhielten wir keine lymphagoge Wirkung des Blutserums dieser Tiere, während doch die lymphtreibenden Eigenschaften dieses letzteren sehr beträchtlich sind. Als Illustration hierfür dienen die Tabellen zu den Versuchen, die mit dem Blutserum von Tieren mit unterbundener Nierenarterie oder mit Harnleiterligatur angestellt wurden.

---

1) βλάπτω = schädige.

Nr. des Versuches	Körpergewicht	Welcher Zeitraum zwischen Operation und Untersuchung der Lymphabsonderung lag	Abgesonderte Lymphmenge für je 5 Min.	Qualität der Lymphe und Bemerkungen über pathologische Befunde
1	17600	Unterbindung der a. renalis sin. Lymphabsonderung nach 3 Tagen untersucht.	4,5 6,0 6,2 5,5	Abgesonderte Lymphe klar, rosafarben. Unter dem Mikroskop die Anzahl der roten Blutkörperchen gleich der der weißen. Die Lymphe gerinnt nach 15—20 Min. Niere vergrößert, ödematös, von grauer Farbe.
2	19000	Lymphabsonderung 2 Tage nach Unterbindung der a. und v. renales untersucht.	5,0 7,0 7,3 7,0	Qualität der Lymphe wie im vorhergehenden Versuch. In der Bauchhöhle ½ Glas rosafarbener Flüssigkeit. Niere mehr als um das Doppelte vergrößert. Ein Teil mit Blut angefüllt, ein anderer von hellgrauer Färbung ohne Strahlenzeichnung und Grenzen zwischen den Schichten.
3	17600	Linker Ureter unterbunden. Untersuchung d. Lymphabsonderung nach 3 Tagen.	6,0 9,0 8,4 7,0	Lymphe hell mit einzelnen Erythrozyten. In der Bauchhöhle 2 Eßlöffel klare Flüssigkeit. Die linke Niere um das Doppelte verkleinert. Harnleiter und Nierenbecken erweitert, mit trübem Inhalt. Nierensubstanz ödematös, Rindensubstanz von gelblich-weißer Farbe. Marksubstanz schmutzig-rosafarben. Rechte Niere mit parenchymatöser Nephritis.
4	13000	Lymphabsonderung 6 Tage nach der Unterbindung der a. ren. sin. festgestellt.	8,0 6,0 7,0	Lymphe wie bei Nr. 1. In der Bauchhöhle erwiesen sich 2 Eßlöffel rosafarbener Flüssigkeit. Innere Organe stark mit Blut angefüllt. Mäßiges Ödem des Unterhautzellgewebes. In den Pleurahöhlen je ½ Eßlöffel Flüssigkeit. Die Niere größer als die gesunde, bleich.
5	16000	Untersuchung der Lymphabsondernng 3 Tage nach Unterbindung der a. ren. sin.	10,0 8,0 9,0	Lymphe rosafarben, gerinnt nach 20—40 Minuten. In der Bauchhöhle ca. ½ Glas ebensolcher Lymphe. Linke Niere um das Doppelte vergrößert. Ihre Substanz weich, von gelblich-grauer Farbe, was einen stark ausgeprägten Kontrast zur gesunden Niere bildet.
6	16000	Feststellung der Lymphabsonderung 4 Tage nach Unterbindung d. linken Ureters.	6,0 8,0 8,3 7,8	Lymphe hellrosa gefärbt. In der Bauchhöhle ca. 3 Eßlöffel ebensolcher Flüssigkeit.

2. Lymphtreibende Wirkung des Blutserums nach Unterbindung der Nierenarterie.

Die Unterbindung der Arterie oder des Ureters wurde von einem schrägen Lendenschnitt aus unternommen, wobei jeder einzelne Muskel seiner Faserung nach auseinander geschoben wurde.

Bisweilen wurde der Harnleiter per laparotomiam an seiner

Eintrittstelle in die Blase unterbunden. Diese Operation wird unter Morphiumnarkose ausgeführt.

Bei vollkommener Entfernung einer Niere weist das Tier eine lange Zeit keinerlei pathologische Veränderungen auf. Das Blutserum solcher Tiere ist nicht lymphtreibend, während nach Unterbindung der Nierenarterie sich bei den Tieren allmählich eine schwere Nephritis und allgemeine Kachexie herausbilden, — Erscheinungen, die 2—2½ Monate nach völliger Resorption oder Versteinerung der Niere, oder aber ihrer Gesundung infolge der Wiederherstellung eines kollateralen Blutumlaufes in derselben verschwinden. (Barth, Poshariski, Sliwinski, Ignatowski).

Augenscheinlich dient die im Körper zurückgebliebene Niere mit unterbrochener Blutzirkulation als Quelle gewisser Toxine, die bei einseitiger Nephrektomie im Serum fehlen.

Das diese Toxine (Nephroblaptine) enthaltende Serum besitzt stark lymphtreibende Eigenschaften.

Tabelle,

aus der die lymphtreibende Wirkung des Serums von Hunden mit unterbundener Nierenarterie zu ersehen ist:

Nr. des Versuches	Körpergewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung für je 5 Min.	Methode der Herstellung und Einführung des Serums. Quantität und Qualität desselben	Nach Einführung des Serums abgesonderte Lymphmenge für je 5 Min.	Bemerkungen
1	15000	0,5 0,1	Zur Gewinnung des Serums wurde das Blut 7 Tage nach Unterbindung der a. ren. sin. genommen. Das Serum wurde in verlöteten Ampullen aufbewahrt und nach 11 Tagen untersucht. In die v. femor. erst 10 ccm, nach 5 Min. 20 ccm, nach weiteren 5 Min. 30 ccm usw. bis 100 ccm eingeführt.	2,0 4,0 5,0 7,0 9,0 8,0 7,0	Nach der dritten Serumeinspritzung trat beim Tiere Erbrechen auf. Schon früher hatten sich auf der Haut des Bauches zahlreiche, immer zunehmende, rötliche kreisrunde Erhöhungen (Nesselausschlag) einzustellen begonnen, aus denen bei Einstich tropfenweise Lymphe floß. Einige Erhöhungen erreichten die Größe einer Bohne. Die Lymphe wurde dünnflüssig, gerann langsam (12—20 Min.); in ihr kann man unter dem Mikroskop bis zu 40 Erythrozyten im Gesichtsfelde finden (Normal 1 bis 2).

Nr. des Versuches	Körpergewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung für je 5 Min.	Methode der Herstellung nnd Einführung des Serums. Quantität und Qualität desselben	Nach Einführung des Serums abgesonderte Lymphmenge für je 5 Min.	Bemerkungen
2	17400	3 ccm	Zur Serumbereitung das Blut 6 Tage uach Unterbindung der a. ren. sin. genommen. Serum am nächsten Tage untersucht. Zuerst in die v. fem. eingeführt a) 10 ccm, sodann b) 20 ccm, c) 30 ccm.	a) 13 17 12 b) 4,5 6,5 c) 7,0 8,0 7,5	Lymphe wurde dünnflüssig, rosafarben (hellrosa). Die folgenden 20 ccm riefen stürmisches Erbrechen und zeitweiligen Collaps hervor, welchem Umstande die Verminderung der Lymphabsonderung zuzuschreiben ist. Die folgende Portion (c) verstärkte das Erbrechen und führte den Tod herbei. In der Bauchhöhle 2 Eßlöffel freier, blutfarbener Flüssigkeit, in den Pleurahöhlen erhöhte Feuchtigkeit.
3	12400	0,5	Das Blut zur Serumbereitung 8 Tage nach Unterbindung der a. ren. sin. genommen. Serum nach 3 Tagen geprüft. In die v. femor. alle 10 Min. je 10 ccm, im ganzen 60 ccm eingeführt.	7,5 7,4 7,0 6,5	Bereits die zweite Hälfte der ersten Lymphportion war blutig und gerann langsam. Die Lymphe wurde dünnflüssig und rosafarben. In der Bauchhöhle erwies sich 1/2 Glas hellrosafarbener Flüssigkeit. Der Hund blieb am Leben.
4	17000	4 ccm	Das Blut z. Serumgewinnung wurde 3 Tage nach der Unterbindung der a. ren. sin. genommen. Das Serum nach 4 Tagen geprüft. Zuerst in die v. femor. 50 ccm von 5° C (a), sodann noch 50 ccm von 39° C (b).	a) 6,0 4,0 2,0 b) 5,0 7,0 9,0 8,0 6,0 7,0 8,0	Die Lymphe (b) begann sich blutrot zu färben, und gegen Ende des Versuches zeigte die Lymphe des Ductus thor. eine gleichsam rostbraune Färbung und bildete ein Gemisch von Chylus, Lymphe und Blut. Allmählich stellte sich b. d. Tiere Erbrechen ein.
5	18000	0,5	Das Blut aus der a. carotis 17 Tage nach Unterbindung der a. ren. genommen, sofort defibriniert und 100 ccm in die v. femor. eingeführt.	Alle 5 Min. 2—3 Tropfen	Der Lympsstrom vergrößerte sich nicht nur nicht, sondern verminderte sich.
6	16000	0,5	Defibriniertes Blut, das 6 Tage nach zweistündig. Hämostase der a. ren. sin. genommen wurde, geprüft; 100 ccm defibriniertes Blut eingeführt.	0,5 0,5	Keinerlei Effekt erhalten.
7	14000	1,0	Serum gewonnen aus Blut, das 2 Tage nach zweistündiger Kompression der a. ren. sin. mit der Torsionspinzette genommen wurde. Geprüft nach 4 Tagen. In die v. femor. 50 ccm eingeführt.	1,2 3,0 2,0	Lymphe behielt die Neigung zu rascher Gerinnung.

Die Untersuchung der Nieren nach Unterbindung ihrer Arterie spricht zugunsten dessen, daß als eines der ersten Momente nach der Unterbindung eine Schwellung des ganzen Organes mit Schwellung und ausgedehnter Nekrose des Epithels eintritt, wonach die Resorption desselben erfolgt.

Litten und Israël haben Stunde für Stunde die in der Niere infolge der Unterbindung ihrer Arterie erfolgenden Veränderungen verfolgt. Bereits nach 3—4stündiger Kompression der Arterie entwickelt sich im Laufe der ersten 24 Stunden eine ausgedehnte Homogenisation des Epithels und Kernschwund, es treten Fibrinnetze und Zylinder im Lumen der Nierenkanälchen und größere oder kleinere Extravasate auf. In der Israëlschen Arbeit ist den Altmannschen Körnchen die größte Aufmerksamkeit zugewandt worden. Diese Körnchenbeschaffenheit gestaltet sich unregelmäßig und die Körnchen beginnen in den späteren Stadien, wenn die Zellgrenzen sich verwischen, auseinanderzufallen.

An meinen Präparaten von Nieren mit unterbundener Arterie, die 2—3—6 Tage nach der Unterbindung angefertigt wurden, kann man bemerken, daß das Nierenepithel hierbei nicht gleichmäßig leidet. So trifft man einzelne Bezirke von geringer Ausdehnung an, wo sich die Zellen und das Lumen der Nierenkanälchen nicht von den normalen unterscheiden. In anderen Bereichen, die die größte Ausdehnung erreichten, beobachtete man folgendes: Die Zellkerne hatten ihre fadenförmige Gestalt eingebüßt und sich zu Klümpchen umgewandelt; bisweilen war an Stelle der Zelle nur der Kern im Zustande der Pyknose übrig geblieben und in der Umgebung desselben befand sich ein durchsichtiges Feld mit einigen wenigen Altmannschen Körnchen, die gleichsam zu dem Zwecke erhalten geblieben waren, um die Grenzen der früheren Zelle zu bezeichnen. Die übrige Protoplasmamasse war verschwunden. In der Umgebung anderer Kerne ist nur ein Protoplasmahäufchen übrig geblieben. Noch eine dritte Form von Zellen kommt vor; sie sind durchscheinend, mit gleichmäßig, dabei aber auffallend wenig gekörntem Protoplasma, während sich der Kern in ein Klümpchen verwandelt hat. Eine vierte Form endlich bilden die Zellen mit geschwundenem Kern, deren Protoplasma aber erhalten geblieben ist. Die Altmannsche Körnchenstruktur solcher Zellen ist unregelmäßig; in einigen von ihnen fallen die Körnchen nach einer Seite hin wie Staub auseinander. Ein ähnliches Bild beschreiben Castaigne et Rathery und bezeichnen die Erscheinung als cytolyse protoplasmatique. Es ist wichtig zu vermerken, daß in den ersten 24 Stunden nach

Unterbindung der Arterie keine durchsichtigen Zellen zu sehen sind, ebenso auch keine entblößten Kerne.

Was die Glomeruli selbst anlangt, so erweisen sich dieselben als am wenigsten verändert, und nur in einigen von ihnen konnte man deformierte Erytrozyten und trübe Schwellung der Zellen finden. Häufiger bewahren die Glomeruli im Laufe von 4—5 Tagen ihre Form.

Im Becken einer Niere mit unterbundener Arterie kann man eine geringe Menge von Epithelzylindern finden, deren Zellen kernlos sind, während die Altmannschen Körnchen in verschiedenen Zerfallsstadien begriffen sind. In dieser Hinsicht unterscheiden sie sich nicht von den körnchenhaltigen Zylindern, die von Wallerstein bei toxischen Nephritiden beschrieben wurden. In der intakt gebliebenen Niere wurden in allen unseren Fällen herdförmige Veränderungen, die in eben dieser Cytolyse bestanden, beobachtet. Indessen ist es nicht immer leicht, die Herde aufzufinden, da dieselben in der Niere unregelmäßig verstreut sind und kleine Dimensionen aufweisen.

3. Die lymphagoge Wirkung des Blutserums nach Unterbindung des Harnleiters.

In unseren verhältnismäßig akuten Versuchen dieser Kategorie waren die makro- und mikroskopischen Veränderungen der Nieren ziemlich einförmig.

Die Niere erreichte das Dreifache von ihrer normalen Größe und noch mehr, was nicht so sehr durch Dehnung der Nierensubstanz, als durch Erweiterung des Nierenbeckens bedingt wurde. Nierensubstanz grau und scharf ausgeprägt ödematös.

Unter dem Mikroskop konnten wir verschiedene Stadien von Nierenatrophie beobachten, die im Epithel der Tubuli recti zum Ausdruck gelangten, während das Epithel der Tubuli contorti das Bild der Nephritis und Cytolyse darbot, ebenso wie bei Unterbindung der Arterie. Die mikroskopischen Untersuchungen sprechen auch hier zugunsten des Überganges der Zerfallsprodukte ins Blut; dementsprechend haben sich auch die Eigenschaften von Blut und Lymphe geändert. (Siehe umstehend die entsprechende Versuchstabelle.)

Aus diesen Versuchen geht auch der Umstand klar hervor, daß die toxischen und lymphtreibenden Eigenschaften nicht einander parallel gehen, obwohl sie auch gleichzeitig beobachtet werden.

Tabelle, enthaltend die Resultate der Untersuchung der lymphtreibenden Eigenschaften des Blutserums von Hunden mit unterbundenem Harnleiter.

Nr. des Versuches	Körpergewicht des Hundes	Normale Lymphabsonderung für je 5 Minuten	Methode der Herstellung und Einführung des Serums; Quantität und Qualität desselben	Nach Einführung des Serums abgesonderte Lymphmenge f. je 5 Min.	Bemerkungen
1	15300	0,5 ccm	Blut von einem Hunde mit unterbundenem Harnleiter 3 Tage nach der Operation genommen. Nach einem Tage wurde das Serum in verlötete Ampullen gebracht. Untersuchung nach 15 Tagen. Alle 10 Minuten wurden 10 ccm, im ganzen 120 ccm eingeführt.	4,0 6,0 9,0 9,0 9,0 8,9	Die abgesonderte Lymphe wurde rosa gefärbt und gerann langsam. 45 Min. nach Beginn des Versuches fing das Tier an schwach zu reagieren und starb bei primärem Stillstand der Atmung. In der Bauchhöhle ½ Glas Flüssigkeit. Leber und Niere hyperämisch und stark ödematös. Von d. Leberoberfläche tropft Lymphe. In der Pleurahöhle erhöhte Feuchtigkeit. In der Schädelhöhle zwischen den Hirnhäuten blutfarbene Ödemflüssigkeit.
2	16400	1 ccm	Serum aus Blut hergestellt, das 7 Tage nach Unterbindung des Harnleiters genommen. Untersucht nach 3 Tagen. Eingeführt: a) 10 ccm, b) nach 20 Min. noch 20 ccm.	a) 7,0 6,0 6,8 7,0 b) 8,0 7,6	Lymphe rosafarben, dünnflüssig, ohne Neigung zum Gerinnen. Unbedeutende Übelkeitsbewegungen beim Hunde bemerkt.
3	14000	1,3 ccm	Serum gewonnen aus Blut, das 15 Tage nach Unterbindung d. Ureters genommen; Untersuchung nach 2 Tagen.	11,0 10,0 10,4 9,0	Lymphe rosafarben. Geringfügige Brechbewegungen und Speichelfluß.

Das Serum nephrektomierter Tiere besitzt also Toxizität (Erbrechen, Übelkeit, Unruhe), ohne jedoch lymphtreibend zu wirken, während das Serum von Tieren mit unterbundener Arterie oder Harnleiter eine hohe Toxizität (ca. 100 ccm Serum wirken tötlich) und scharfausgeprägt lymphtreibende Eigenschaften besitzt. Parallel hierzu kommen auch dem Serum von an parenchymatöser Nephritis leidenden Menschen, wie wir oben gesehen, diese beiden Eigenschaften zu. Hingegen ist das Serum von an interstitieller Nephritis leidenden Menschen wohl toxisch wirkend (Strauß), besitzt aber gar keine lymphtreibenden Eigenschaften (Kast). Das veranlaßt uns zu der Annahme, daß die Ursachen der Toxizität und der lymphtreibenden Eigenschaften des Serums bei Nephritikern verschieden sind. In dieser Richtung sind aber nur ganz vereinzelte Untersuchungen vorhanden.

Die lymphtreibende Wirkung des Serums hängt unzweifelhaft von denjenigen Stoffen ab, die wir Nephroblaptine nannten. Die toxischen Eigenschaften hingegen hängen auch von vielen andren Substanzen ab. Wir sehen hier von der äußerst wahrscheinlichen toxischen Wirkung der Nephroblaptine [1]) ab und wollen nur den Versuch machen, das Wesen ihrer lymphtreibenden Wirkung zu erklären; diesem Gegenstande ist das folgende Kapitel gewidmet.

IV. Kapitel.

A. Von der Entwicklungsweise der lymphtreibenden Wirkung der Nephroblaptine.

Welches ist nun der Mechanismus der von den Nephroblaptinen ausgeübten lymphtreibenden Wirkung? Wirkt er als Erreger, indem er im wesentlichen die hypothetische sekretorische Tätigkeit des Gefäßendothels erhöht, oder ändert er die Bedingungen, unter denen die Osmose vor sich geht, dadurch, daß er hauptsächlich den Unterschied in der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit und des Blutes verstärkt, oder dadurch, daß er die normale Durchgängigkeit der Gefäßwand ändert (erhöht)?

1. Die Bedeutung, die dem Auftreten von Erythrozyten in der Lymphe der Versuchstiere und der Veränderung der Gerinnungsfähigkeit von Blut und Lymphe zukommt.

Wir haben gesehen, daß Blut und Lymphe unter dem Einfluß der Nephroblaptine langsamer gerinnen; das spricht natürlich zugunsten der Transsudationskraft des Blutplasmas. Folglich haben wir hier schon ein Faktum, das für die Verstärkung der Transsudation spricht. Das Auftreten von Erythrozyten in makroskopisch wahrnehmbarer Menge (Blutfärbung der Lymphe) spricht auch zugunsten einer die Gefäße betreffenden Veränderung, und zwar für die erhöhte Durchgängigkeit der Gefäßwand, denn noch hat niemand die per diapedesin erfolgenden Blutungen als einen sekretorischen Prozeß aufgefaßt; dort, wo der Eythrozyt hindurchgegangen ist, tritt auch das Plasma durch.

Wenn man hier von der Sekretionstheorie sprechen kann, so nur in Übereinstimmung mit Tschirwinskis Meinung, der nachgewiesen hat, daß es sich bei den Lymphagoga I. Reihe um erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand infolge der Erhöhung des Blutdruckes in den Kapillaren und Venen handelt. Und in der Tat ist, wenn man bei Einführung der Nierenemulsion das Mesenterium be-

---

1) Z. B. ihrer toxischen Wirkung auf den Herzmuskel (Sata).

obachtet, als eines der ersten Momente eine Venenerweiterung zu sehen, die um so stärker wird, je schlechter das Tier den Versuch erträgt (Übelkeit, Erbrechen). Schon aus diesem Grunde sind wir berechtigt in solchen Fällen einen verlangsamten Blutstrom zuzugeben.

Man kann sagen, daß, je stärker die Venenstauung, desto mehr Erythrozyten in der Lymphe des Ductus thor. auftreten. Verstärkt man diese Erscheinung z. B. durch Einführung von 10 ccm einprozentigen Ol. martis ins Blut und ruft dadurch eine akute Verstopfung des rechten Herzens durch Gerinnsel hervor, so fließt aus dem Duct. thor. eine makroskopisch vom venösen Blute nicht zu unterscheidende Flüssigkeit. Umgekehrt findet man desto weniger Erythrozyten im Blute, je weniger toxische Erscheinungen bestehen. Die Lymphe wird hierbei, wie wir sahen, in größeren Quantitäten abgesondert und sammelt sich in größeren Mengen in der Bauchhöhle an.

Somit wirkt also das Nephroblaptin, ein Lymphagogon I. Reihe, nicht nur die osmotischen Eigenschaften des Blutes und der Lymphe verändernd und die Durchlässigkeit der Gefäßwand steigernd, sondern auch auf dem Wege der Blutdruckerhöhung in den Kapillaren und kleinen Venen. Die Einführung einer Portion Nierenemulsion oder lymphtreibenden Serums verstärkt die Lymphabsonderung für die Zeit von 30 Minuten bis zu 2 Stunden. Neue Portionen erhöhen von neuem die sinkende Lymphabsonderung. Doch die Tiere lebten bei diesem Lymphverlust nicht länger als 4—6 Stunden. Bei beständigem Übertritt von Nephroblaptin ins Blut, (bei Unterbindung der Arterie oder des Ureters) findet, wie wir gesehen haben, in der Bauchhöhle und bisweilen auch im Unterhautzellgewebe eine beständige Ansammlung von Ödemflüssigkeit in geringen Mengen statt.

2. Akute Ödeme und Hydropsien bei künstlicher Hydrämie und Anwesenheit von Nephroblaptinen im Blute.

Um diese Erscheinung zu verstärken und den Bedingungen der für Nephritiker charakteristischen Hydrämie näher zu kommen, führten wir gesunden und kranken Tieren gewisse Quantitäten physiologischer Kochsalzlösung ins Blut ein.

Wie sehr verschieden die Einwirkung von Hydrämie und hydrämischer Plethora auf den gesunden Organismus und den durch die Nephroblaptine vergifteten ist, zeigen die Versuche 1—6 auf Seite 289 und 290.

Nr. des Versuches	Körpergewicht des Hundes	Lymphabsonderung vor der Injektion	Zustand des Versuchstieres. Quantität und Einführungszeit der physiol. Kochsalzlösung	Lymphabsonderung nach Injektion der physiol. Kochsalzlösung		Bemerkungen
1	17000	2,0	Gesundes Versuchstier. In die V. jugularis in 1 Stunde 40 Min. 2000 ccm physiologische Kochsalzlösung von 39° C infundiert.	6,0 25,0 41,0 30,0 29,0 17,0	12,0 30,0 33,0 30,0 25,0 14,0	Das Tier ertrug die Injektion gut. In der Bauchhöhle wurde ca. 1 Glas durchsichtige eiweißhaltige Flüssigkeit vorgefunden, die zusehends aufgesogen wurde, wonach der Lymphstrom aus dem D. thor. abnahm.
2	18600	6,0	Drei Tage nach der Unterbindung der A. ren. 2 Liter physiologische Kochsalzlösung in 1 Stunde 40 Min. infundiert.	25,0 38,0 58,0 55,0 61,0		Bald begann aus der Mundhöhle Flüssigkeit zu fließen. Die Lymphe enthält rote Blutkörperchen. Ein starkes Lungenödem hat sich entwickelt. Der Hund lebte nur 25 Min. Bei der Sektion findet man in der Bauchhöhle 3 Glas eiweißhaltige Flüssigkeit mit unbedeutender Beimengung von Leukozyten (in gleicher Menge). Die Niere mit unterbundener Arterie erwies sich bereits als in ihrem Umfange um die Hälfte verkürzt. Die andere Niere weist eine Schwellung der Rindensubstanz auf. Mikroskopisch parenchymatöse Nephritis. Zwischen den Hirnhäuten Ödemflüssigkeit. Gehirn- und Lungenödem.
3	19300	1,5	30 ccm Serum, bereitet aus d. Blute eines Hundes, dessen rechte A. ren. vor 3 Tagen unterbunden worden, injiziert.			Lymphe flüssig, gerinnt gar nicht, enthält Erythrozyten, durch die sie rosa gefärbt wird, weniger Lymphozyten. Tod. — In der Bauchhöhle Ascitesflüssigkeit (4 Glas). Ödem des Unterhautzellgewebes. Lungenödem derartig bedeutend, daß aus der Mundhöhle die Ödemflüssigkeit in einem Strahle floß.

Während vom normalen Tiere 2000,0 und sogar 4000,0 ccm physiol. Kochsalzlösung ertragen werden, kommt das durch Nephroblaptine vergiftete durch die gleichen Mengen von physiologischer Kochsalzlösung in der Mehrzahl der Fälle bei allgemeinem Ödem und Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle und auch unter den Hirnhäuten um. Diese letzteren erscheinen, was Stärke und Häufig-

Nr. des Versuches	Körpergewicht des Hundes	Lymphabsonderung vor der Injektion	Zustand des Versuchstieres. Quantität und Einführungszeit der physiol. Kochsalzlösung	Lymphabsonderung nach Injektion der physiol. Kochsalzlösung	Bemerkungen
4	17900	5 ccm	Vor 6 Tagen A. ren. unterbunden. Vor Einführung der physiol. Kochsalzlösung wurden von dem Hunde 170 ccm Blut genommen, worauf in die V. jugularis in 1 Stunde 10 Min. 2000 ccm physiol. Kochsalzlösung eingeführt.		Die Lymphe gerinnt nicht, enthält rote Blutkörperchen. Die Lymphe wird mit physiol. Kochsalzlösung wieder ins Blut eingeführt. Der Hund, der vor der Einführung der physiol. Kochsalzlösung sich infolge des Blutverlustes im Zustande der Ohnmacht befunden hatte, wies bald Lebenszeichen auf und begann sich zu bewegen. Er ging an Luftembolie ein. In Bauch- und Brusthöhle erwies sich Flüssigkeit. (In der Bauchhöhle gegen 1 Glas, in der Brusthöhle je 1,5 Eßlöffel jederseits. Ödem d. Unterhautzellgewebes. Lungenödem.
5	14000	7,0	Vor 10 Tagen Unterbindung des Harnleiters. 1000 ccm physiol. Kochsalzlösung eingeführt.	40,0 57,0 62,0	In der Bauchhöhle ca. 1 Glas Lymphe mit Erythrozyten. Geringes Ödem des Unterhautzellgewebes.
6	15400	1,4 2,0	5,0 ccm Nierenemulsion und 3000 ccm phys. Kochsalzlösung in 1 Stunde 40 Min. eingeführt.	37,0 48,0 61,0 60,0 60,0 55,0	Das Tier ging ein bei schneller Auftreibung des Bauches und b. Ausfluß von Schaum aus d. Maul. Gegen 5 Glas Ascitesflüssigkeit. Lungen- und Gehirnödem. Mäßiges Ödem des Unterhautzellgewebes.

keit der Flüssigkeitsansammlung anlangt, als an zweiter Stelle stehend. Außerdem entwickelt sich bei Hunden in der Regel Lungenödem. Die Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle entwickelt sich stürmisch. Merkliche und hartnäckige Ödeme und Hydropsien ohne hydrämische Plethora wurden bei unseren Versuchen selten beobachtet. So z. B. bildete sich bei einem Tiere mit unterbundener Nierenarterie ein Ödem eines Hinterbeines heraus, das auf die Bauchwand überging. Dieses Ödem war auffallend.

Bei Druck verblieb ein Grübchen, das sich schnell wieder ausglich. Bei Unterbindung des Ureters erhielt man in zwei Fällen ein Ödem, das hauptsächlich an den Bauchwänden ausgeprägt war. Wenn man einem Tiere mit zur Resorption gelangender Niere eine

Extremität leicht abschnürt, so entwickelt sich ein örtliches Ödem, das bei gesunden Tieren unter gleichen Bedingungen nicht auftritt.

Verstärkter Einlauf von Flüssigkeit in den Magen in den ersten drei bis sieben Tagen nach der Unterbindung des Harnleiters oder der Arterie kann örtliche Ödeme hervorrufen. Das Infundieren von 1000,0—2000,0 Flüssigkeit ins Blut ruft aber bei solchen Tieren einen klinisch nachweisbaren Hydrops der Bauchhöhle und ein bedeutend weniger stark ausgeprägtes Ödem des Unterhautzellgewebes hervor; bleibt das Tier am Leben, so läßt sich ein solcher Hydrops 2—3 Tage lang beobachten. Er kann aber auch durch eine neue Infusion noch länger unterhalten werden.

B. Schlussfolgerungen.

Wir haben in vorliegender Arbeit von der Ausführung von Versuchen mit auf künstlichem Wege bei Tieren erhaltenen Nephritiden Abstand genommen, da wir es ausschließlich auf die Bewahrung der Reinheit der Idee von der Rolle der Blaptine in der Pathogenese der Ödeme abgesehen hatten und wir bei den Nephritiden es mit komplizierten und vielleicht gar einander aufhebenden Verhältnissen, so z. B. zwischen Nephroblaptinen und Nephrotoxinen zu tun gehabt hätten und auch mit Organveränderungen, z. B. solchen des Herzens (Sata) unter der Einwirkung des letztgenannten Giftes hätten rechnen müssen. So konnte Blanck bei Tieren mit Chromnephritis keine Ödeme beobachten. Man brauchte indessen nur diesem Tiere das Blutserum von einem anderen Tiere mit Urannephritis ins Blut einzuführen, damit sich bei ersterem gleichfalls andauernde Ödeme einstellten. Es müßte hier von ähnlichen Wechselbeziehungen die Rede sein, wie sie zwischen den Metschnikowschen Cytasen und Philocytasen bestehen. Wir hätten es nicht vermeiden können, den Einfluß der Degenerationsart des Nierenepithels auf Quantität und Qualität der ins Blut übergehenden Nephroblaptine zu untersuchen, während diese wichtigen Fragen doch den Gegenstand von speziellen Untersuchungen ausmachen sollten.

Unsere bescheidene Aufgabe bestand aber nur darin, auf die Natur und die Quelle des spezifischen Giftes hinzuweisen, das den theoretischen Mutmaßungen von Cohnheim, Senator und Filatow zufolge die Ödeme bedingt.

Natürlich können wir jetzt die Behauptung Senators, welcher annahm, daß der Nephritis und dem Ödeme dieselbe Ursache zugrunde liege, nicht ohne Vorbehalt gelten lassen.

Auf Grund des Gesagten kann man behaupten, daß für das Zustandekommen der nephritischen Ödeme nicht die Nephritis selbst, sondern die stärkere oder schwächere Cytolyse der abgestorbenen Nierenzellen von Wichtigkeit ist, wobei es gleichgültig ist, ob das eine anämische oder toxische Nekrose, oder aber eine Auflösung der Nierenzellen durch Cytolysine ist. Dagegen hat die Annahme Cohnheims von der Möglichkeit der Entstehung „nephritischer" Ödeme ohne Beteiligung der Nieren (eiweißlose nephritische Ödeme Tschirkows) faktische Belege erhalten; diese Ödeme gleichen nach der Art ihrer Ausbreitung, nach ihren klinischen Anzeichen, nach der Retention von Wasser, Harnbestandteilen, NaCl u. a. Salzen den nephritischen. (Tschirkow, Hutinel, Romme, Cassel, Geißler, Markowa, Filatow, Stoelzner, Tschernow u. a. m.).

Die Ähnlichkeit der eiweißlosen und der nephritischen Ödeme mit Eiweiß im Harn geht soweit, daß bei den ersteren sogar die typischen Augenleiden (Edwars) beobachtet werden. Solche Ödeme werden bisweilen nach Scharlach, bei Magendarmstörungen (besonders bei Kindern), bei Typhus, Röteln, Windpocken beobachtet oder treten als Begleiterscheinung von latent verlaufender Syphilis (Syph. larvata) auf. (Tschernow, Markow, Filatow, Stoelzner Tschirkow). Bei der Autopsie von mit eiweißlosen Ödemen gestorbenen Kranken werden des öfteren gesunde oder wenig veränderte Nieren gefunden. (Romme, Meyer).

In jedem genau erforschten Falle von eiweißlosen Ödemen fand man bei der Autopsie regelmäßig eine Erkrankung der größeren epithelialen Organe, die von mehr oder minder ausgeprägter Cytolyse (Daniel, Staehelin), z. B. der Leber, der Schilddrüse und des Darms begleitet war. Es ist aber aus den Versuchen Heidenhains bekannt, daß der Extrakt aus diesen Organen lymphagoge Wirkung aufweist. Mit anderen Worten: wenn die nephritischen Ödeme von Albuminurie begleitet sind, während die eiweißlosen in reinen Fällen ohne eine solche verlaufen, so weist das nur darauf hin, daß als Giftquelle für den gegebenen Fall von eiweißlosem Ödem nicht die Niere, sondern irgend eins von den übrigen epithelialen Organen, z. B. die Leber auftritt. Wir haben jedoch bis hierzu noch keine klinischen Beobachtungen der eiweißlosen Ödeme mit Angabe des Organs, das als Quelle des die Durchlässigkeit der Gefäßwand verändernden und die Zusammensetzung von Blut und Lymphe beeinflussenden Giftes gedient.

Aus dem Gesagten lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

1. Die nephritischen Ödeme und Hydropsien hängen erstens von einer Veränderung der Eigenschaften der Gefäße ab, die in der verstärkten Durchlässigkeit der letzteren zum Ausdruck kommt und zur Bildung von überschüssiger Gewebsflüssigkeit führt; und zweitens von einer Veränderung der Eigenschaften des Blutes und der Lymphe, die sich in der Verminderung der Koagulationsfähigkeit ausdrückt.

2. Als Hauptfaktor für das Auftreten der nephritischen Ödeme erscheint der Übergang von spezifischen, den Heidenhainschen Lymphagoga I. Reihe analogen lymphtreibenden Substanzen ins Blut.

3. Als Quelle dieser Substanzen dienen die erkrankten Nieren, deren zerfallende Zellbestandteile (Nephroblaptine) hierbei ununterbrochen ins Blut übertreten.

4. Der Ausfall der sekretorischen Nierenfunktion, der mit der Aufhebung der Integrität der epithelialen Nierenelemente verbunden ist, hat eine Reihe von Störungen des osmotischen Gleichgewichts der im Organismus enthaltenen Flüssigkeiten im Gefolge, wodurch die Retention einer anormal hohen Wassermenge in den Geweben bedingt ist.

5. In Verbindung mit der unnormalen Durchlässigkeit der Gefäße führt dieser Überschuß an Flüssigkeit im Organismus zur Überfüllung der Gewebsspalten, d. i. zum Ödem.

6. Die lymphtreibende Wirkung der aus der erkrankten Niere übergehenden Substanzen kommt auch an der Lymphmenge des erkrankten Tieres selbst zum Ausdruck, da: a) anstatt der normalen 1—3 ccm aus dem Duct. thorac. in dem gleichen Zeitraume 8—9 ccm ausfließen; b) in der Lymphe eine ungewöhnlich große Anzahl von roten Blutkörperchen beobachtet wird; c) die Lymphe die Fähigkeit zu rascher Gerinnung einbüßt.

7. Wird die Störung des osmotischen Gleichgewichtes in einem solchen Organismus noch durch die Einführung von mäßigen Mengen physiologischer Kochsalzlösung verstärkt, so treten als akute Folgeerscheinungen Anasarca, Ascites und Lungenödem auf, was bei nicht dazu vorbereiteten (durch den Übergang von Nephroblaptinen ins Blut) Tieren niemals beobachtet wird.

8. Am normalen Tiere wird die gleiche Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung durch die vorausgegangene Einführung von Nierenemulsion bedingt.

9. Die Richtigkeit der obigen Sätze wird in unseren Versuchen durch Folgendes bewiesen: a) Normales, sowohl aus den Arterien und Venen des großen Kreislaufes, als auch aus der V. renalis stammendes Blutserum, das in Mengen von 1/2—120 ccm

einem anderen Tiere derselben Art eingeführt wird, ruft keine Verstärkung des aus dem Duct. thorac. ausfließenden Lymphstromes hervor; b) ebenfalls keine lymphtreibende Wirkung besitzt das Blut, das von beiderseitig nephrektomierten und an Urämie zugrunde gehenden Tieren herstammt; c) das Blutserum von Tieren, bei denen die Nierenarterie oder der Ureter unterbunden worden, besitzt eine scharfausgeprägte lymphagoge Wirkung, und zwar verstärkt es die aus dem Duct. thorac. strömende Lymphmenge um 3—17 mal; d) die gleiche Wirkung haben wässerige Extrakte aus gesunden Nieren, sowohl solche, die eine Emulsion der Nierensubstanz darstellen, als auch Extrakte, die einen Pasteur-Chamberlandschen Filter passiert haben, obwohl die letzteren bedeutend weniger wirksam sind.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, dem hochgeehrten Herrn Professor W. K. Lindemann, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, für sein wohlwollendes Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank zu sagen.

Literaturverzeichnis.

Achard, Nouveaux procédés d'exploration. Leçons de pathologie générale, professées à la faculté de médecine. Paris, 1903.

Achard et Loeper, Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides. Soc. de biol. 23 Mars 1901.

— Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang et ses variations pathologiques. Soc. de biol. 1901, 30 Mars.

— Passage de ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale. Soc. de biol. 1902, 15 Mars.

Albarran et Bernard, Étude sur les cytotoxines rénales. Arch. de méd. expér. et d'anatomie pathol. Bd. 15, 1903, S. 13.

Albu, Zur experimentellen Erzeugung von Oedemen und Hydropsien. Virch. Arch. Bd. 166, 1901. S. 87.

Bainbridge, On the formation of lymph by the liver. Journal of physiol. Vol. 28. 1902, S. 204.

Bartels, Handbuch der Krankheiten des Harnapparates. Russ. Übers. von Schachowa. Teil I, 1877. S. 79—83. (Russisch.)

Blanck, Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Nierenwassersucht. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. S. 472.

Barth, Über künstliche Erzeugung von Knochen. Berl. klin. Wochenschr. 1896, No. 1. S. 8.

Bright, Zit. n. Senator.

Brown-Séquard, Importance de la sécrétion interne des reins, démontrée par les phénomènes de l'anurie et de l'urémie. Arch. de physiol. 1893. S. 778.

Capitan, Un cas d'urémie grave guérie par l'extrait de rein en injections souscutanées. Soc. de biol. 1904. S. 26.

Cassel, Nephritis ohne Albuminurie bei jungen Kindern. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 37, 1900. S. 1213.

Claude et Mauté, De la chlorurie alimentaire expérimentale dans les néphrites. Soc. médic. des hôpitaux 1902, 2 Mai.

Cohnheim und Lichtheim, Über Hydrämie und hydrämisches Ödem. Virch. Arch. Bd. 69, 1877. S. 106.

Daniel, Über sogenannte „essentielle" Wassersucht. Dissert. Berl. 1905.

Delezenne, Sérums névrotoxiques. Sem. méd. 1901, No. 10. S. 78.

Dieulafoy, Accident urémique avec anurie, tentative de traitement par des injections sous cutanées de néphrine. Sem. méd. 1892. S. 417.

Dufour, Zit. n. Georgopulos.

Edwars, The diagnosis of nephritis without albuminuria. Cit. nach „Rußki Wratsch" 1899. S. 166. (Russisch.)

Filatow, Infektionskrankheiten bei Kindern. Moskau 1899. S. 288. (Russisch.)

Geißler, Zur Lehre von den eiweißlosen Ödemen. „Wratsch" 1894, No. 1. (Russisch.)

Georgopulos, Experimentelle Beiträge zur Frage der Nierenwassersucht. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 60, S. 411.

Golowin, Über die Bedeutung der Zellgifte in der Pathologie des Auges und speziell in der Pathogenese der sympathischen Entzündung. „Rußki Wratsch" 1904, No. 22. (Russisch.)

Hallion, L'osmose en physiologie et en pathologie. Presse méd. 1906. S. 155 und 289.

— et Carrion, Sur la pathogénie de l'oedème. Soc. de Biol. 1899, 25 Févr.

Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 49, 1891. S. 209.

Hulot et Ramond, Action de la tuberculine sur le sang. Soc. de Biol. 1901.

Hutinel, L'anasarque dans les entéro-colites graves. Presse méd. 1904, No. 59. S. 469.

Ignatowski, Der Einfluß der Nephrektomie, der Unterbindung der Nierengefäße und der Harnleiter auf den Organismus. „Izwiestija wojenno-mediz. akademii," 1907, Febr.-Mai.

Israël, Die anämische Nekrose der Nierenepithelien. Virch. Arch. Bd. 123. S. 310.

Javal, De l'élimination du chlorure de sodium par les fèces. Soc. de biolog. 1903. S. 927 und 929.

Kast, Über lymphagoge Stoffe im Blutserum Nierenkranker. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 73, 1902. S. 562.

Korányi, v., Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33 u. 34, 1897.

— Beiträge zur Theorie und Therapie der Niereninsuffizienz. Berl. klin. Wochenschr. 1899, No. 36.

Koziczkowsky, Beiträge zur Kenntnis des Salzstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung der chronischen Nephritiden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51, 1903. S. 287.

Leopold, Über die Hämolyse bei Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. S. 480.

Lépine, Sur une auto-intoxication d'origine rénale avec élévation de la température et dyspnée. C.-R. hebdom. des s. de l'Académie des Sciences 1889. S. 991.

Lépine, Sem. méd. 1893.
Lindemann, W., Sur le mode d'action de certains poisons rénaux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. S. 49.
— Die Cytolysine als Ursache der toxischen Nephritiden. Arbeiten des Instituts der allgemeinen Pathologie der Kaiserl. Universität Moskau. 1901. (Russisch.)
Litten, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt und über die Einwirkung arterieller Anämie auf das lebende Gewebe. Zeitschr. f. klin. Med. I. 1880.
Magnus, Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 42, 1899. S. 250.
Markowa, Über eiweißlose Oedeme bei Kindern. „Wratsch". 1900, No. 49. S. 1500. (Russisch.)
Metschnikow, Zellgifte (Cytolysine). „Russisches Archiv für Pathol., klin. Mediz. und Bakteriol." Bd. XI, 1901. (Russisch.)
Meyer, Contribution à l'étude de la pathogénie de l'urémie. Arch. de physiol. 1893. S. 760.
— Faits relatifs à la sécrétion interne des reins. Ebenda 1894, S. 179.
Meyer, L. F., Zur Kenntnis des idiopathischen Ödems des Säuglings. Deutsch. med. Wochenschr. 1905, No. 37. S. 1404.
Müller, Friedr., Morbus Brightii. Verhandlungen der deutsch. pathol. Ges., gehalt. in Meran 1905.
Nefediew, Sérum néphrolytique: Ann. de l'Institut Pasteur. 1901. S. 17.
Nowatschek, Über die maximale Arbeitsfähigkeit der Nieren in ihrer Beziehung zur Kochsalzausscheidung. Diss. Kiew. 1907. (Russisch.)
Obolenski, Arbeiten der Gesellschaft für wissenschaftliche Medizin und Hygiene an der Charkower Universität für das Jahr 1897. Charkow, 1898. (Russisch.)
Posbariski, Über die heteroplastische Bildung von Knochengewebe. Dissert. Charkow. 1904. (Russisch.)
Richter, P. F., Experimentelles über die Nierenwassersucht. Berl. klin. Wochenschr. 1905. S. 384—385.
— Die experimentelle Erzeugung von Hydrops bei Nephritis. Festschrift für Senator. Berl. Dez. 1904.
Romme, Les oedèmes dans les gastro-entérites infantiles. Presse méd. 1905. S. 756.
Sata, Über die Wirkung und Spezifizität der Cytotoxine im Organismus. Zieglers Beitr. zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol. Bd. 39, 1906. S. 1.
Schiperowitsch, Die therapeutische Bedeutung der Organextrakte. Wochenbeilage der „Praktitsch. medizina" 1894, No. 50—51. Bolnitschnaja gazeta Botkina, 1895. (Russisch.)
Senator, Über Transsudation und über den Einfluß des Blutdruckes auf die Beschaffenheit der Transsudate. Virchows Archiv Bd. 111.
— Über die Wassersucht bei Nierenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschrift 1895, No. 8.
— Die Albuminurie in physiologischer und klinischer Beziehung. 2. Auflage Berl. 1890.
— Nierenkrankheiten. Ausgabe des Journals „Praktitsch. medizina". St. Petersb. 1897. (Russisch.)

Sliwinski, Über Neubildung von Knochen und Knochenmark in der Niere beim Kaninchen. Dissert. St. Petersb. 1906. (Russisch.)

Staehelin, Ein Fall von allgemeinem idiopathischem Oedeme mit tödlichem Ausgang. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49, 1903. S. 461.

Starling, The influence of mechanical factors on lymph production. Journal of physiol. Vol. 16, 1894. S. 224.

— On the mode of action of lymphagogues. Ebenda Vol. 17, 1894. S, 30.

— On the physiological factors involved in the causation of dropsy. Lancet, May, 9., 16., 23.

Steyrer, Über osmotische Analyse des Harns. Hofmeisters Beiträge, Bd. 2.

Stoelzner, Les oedèmes généralisés ou très étendus sans albuminurie concomitante dans le jeune âge. Presse méd. 1905. S. 461.

Strauß, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit und deren Behandlung. Berl. 1902.

— Untersuchungen über den Wassergehalt des Blutserums bei Herz- und Nierenwassersucht. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. S. 501.

Tigerstedt, Niere und Kreislauf. C.-R. du XII congrès international de méd. Moscou, 7—14 Août 1897. Vol. II. Sect. II. S. 23.

Timofeew, S., Lymphtreibende Wirkung des Alkohols und mechanische Leukocytose. Dies Archiv, Bd. 59, 1908. S. 444.

Tschernow, Über Autointoxikationen, die ihren Ursprung im Magen-Darmtraktus genommen. Über eiweißlose Ödeme. Monographie. Kiew, 1897. (Russisch.)

Tschirkow, Über eiweißlose Ödeme. „Medicina“ 1894, No. 9. (Russisch.)

— Oedèmes vaso-moteurs sans albuminurie. Revue de méd. T. XV. Août. 1895. S. 625.

Tschirwinski, Die Wirkung des Peptons auf die Lymphabsonderung und auf die mit derselben verbundenen Prozesse im Organismus. Moskau 1894. (Russisch.)

Uspenski, Organotherapie. St. Petersb. 1896. (Russisch.)

Wallerstein, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Harnzylinder. Zeitschr. f. klin Med. Bd. 58, 1905, S. 297.

Widal et Lesné, Perméabilité rénale et cryoscopie de sérum sanguin dans les néphrites parenchymateuses expérimentales: Presse méd. 1900, 21 Août.

— Traité de pathologie générale de Bouchard. T. VI. S. 986.

Wischnewski, Morphologische Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung über die Wirkung nephrotoxischen und normalen Serums. „Rußki Wratsch“, 1907, S. 1448, 1485, 1520, 1556. (Russisch.)

XVI.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.
(Geheimrat Prof. Dr. Krehl.)

Über Oxydationsprozesse im Blut.

Von

Dr. P. Morawitz.

Seit den grundlegenden Arbeiten von E. Pflüger[1]) und zahlreichen Untersuchungen aus dem Ludwigschen Laboratorium[2]) weiß man, daß die Oxydationen in den Geweben vor sich gehen und daß das Blut, wenigstens unter normalen Verhältnissen, nur die Endprodukte des Stoffwechsels, in erster Linie Kohlensäure und Wasser, aus den Geweben aufnimmt. Es ist bisher nicht gelungen Oxydationsvorgänge größeren Umfanges im Blute nachzuweisen. Die Sauerstoffzehrung, die man im Blut gefunden hat, das längere Zeit unter Luftabschluß aufbewahrt wurde, ist, wie ich mich selbst überzeugt habe, so ungemein geringfügig, daß man sie allein auf die Leukozyten des Blutes bezogen hat[3]). Gelegentlich sind auch stärkere Grade von Sauerstoffzehrung beobachtet worden, so von Alexander Schmidt[4]) im Erstickungsblut, sowie von Cohnstein und N. Zuntz[5]) im Nabelvenenblut von Schaffoeten. Aber die Angaben über starken Sauerstoffverbrauch im Blut sind so wenig zahlreich, daß man nicht in der Lage ist anzugeben, unter welchen Bedingungen eine stärkere Sauerstoffzehrung zu erwarten ist, welche Momente sie also beherrschen. Außerdem ist in den älteren Versuchen auf Sterilität des Blutes meist keine Rücksicht genommen worden, ein Umstand, der wenigstens in den länger währenden Ver-

---

1) E. Pflüger. Pflüg. Arch. X. (1875).
2) Afanassieff. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 24. (1872). Tschiriew, ebenda. 26. (1874).
3) vgl. Bohr in Nagels Handbuch d. Physiol. I, 1. S. 183. (1905).
4) Alex. Schmidt. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867.
5) Cohnstein u. Zuntz. Pflüg. Arch. 34. S. 226.

suchen Fehler bedingen kann. Auch das vielfach geübte Schütteln des Blutes mit Quecksilber dürfte für den Grad der Sauerstoffzehrung nicht ohne Belang sein[1]).

Wie gering die Sauerstoffzehrung in steril aufgefangenem, mit Glasperlen defibriniertem Blut ist, geht aus folgendem Versuch hervor: Blut eines normalen, erwachsenen Kaninchens hat 70 Proz. Hämoglobin (nach Haldane). Das maximale O_2 Bindungsvermögen beträgt nach der Barcroft-Haldaneschen Methode[2]) 12,9 Proz. O_2. Nach 2stündigem Stehen in einem luftdicht geschlossenen Gefäß bei 37° enthält das Blut noch 12,8 Proz. O_2. Die Differenz fällt in die Fehlergrenzen der Methode.

Der Sauerstoffverbrauch des Blutes ist also unter normalen Verhältnissen sehr gering.

Vor einiger Zeit teilten Morawitz u. Pratt[3]) mit, daß sie bei experimentell erzeugten Anämien neben einer vermehrten Resistenz der roten Blutkörperchen eine starke Sauerstoffzehrung im Blute beobachten konnten. Die Versuche beziehen sich auf Kaninchen, die teils durch Injektion von salzsaurem Phenylhydrazin, teils durch Aderlässe anämisch gemacht worden waren. Die Dauer der Anämie betrug in der Regel zwei bis vier Wochen. Folgende Erscheinungen wurden dabei beobachtet: Arterielles Blut, das unter aseptischen Kautelen aus der Carotis in einer Spritze unter Hirudinzusatz entnommen wurde, begann bei Zimmertemperatur langsam eine dunkle Farbe anzunehmen. Nach etwa zwei Stunden ließ sich mit der Ferricyanidmethode in diesem Blut kein Sauerstoff mehr nachweisen. In einigen Fällen entwickelte sich allerdings nach Zusatz von Ferricyankali im Barcroft-Haldaneschen Apparat eine geringe Menge Sauerstoff. Nach 2 bis 3 Stunden oder in noch kürzerer Zeit war aber das Wassermanometer des Apparates wieder gesunken und konnte sogar sehr bedeutende negative Werte erreichen. Es mußte also ein Volumen des im Apparat enthaltenen Gases durch das Blut aufgenommen sein, das größer war, als die im Anfang des Versuches entwickelte O_2-Menge. Es lag nahe diese beiden Beobachtungen, die Sauerstoffzehrung resp. das Dunkelwerden des Blutes einerseits, die Gasabsorption im Barcroft-Haldaneschen Apparat andrerseits als Ausdrücke des gleichen chemischen Vorganges anzusehen. Die Gasabsorption im Apparat bei Zusatz von Ferricyankali zeigte sich nicht, wenn gewaschene rote Blutkörperchen anämischer Kaninchen ohne Serum verwendet wurden, sie war da-

1) vgl. Bohr. a. a. O.
2) Barcroft u. Haldane. Journ. of physiol. 28. S. 232. 1902.
3) Morawitz u. Pratt. Münch. med. Wchschrft. 1908. No. 35.

gegen sehr deutlich, wenn allein Serum anämischer Tiere ohne Blutkörperchen im Apparat untersucht wurde.

Aus diesen Beobachtungen wurde der Schluß gezogen, daß in der Blutbahn anämischer Kaninchen ein Sauerstoffverbrauch stattfindet. Dabei wurde angenommen, daß dieser im Serum und nicht in den geformten Elementen des Blutes vor sich geht.

Indessen hat die weitere Untersuchung ergeben, daß das Dunkelwerden des arteriellen Blutes bei Luftabschluß und die Gasabsorption im Barcroft-Haldaneschen Apparat nicht in direktem Zusammenhange miteinander stehen und auch nicht in gleichem Sinne zu deuten sind. Im folgenden soll nur über das Dunkelwerden anämischen Kaninchenblutes berichtet werden.

Die Technik war in fast allen Versuchen die gleiche. Gesunde Kaninchen wurden durch täglich wiederholte subkutane Injektionen von salzsaurem Phenylhydrazin anämisch gemacht und der Hämoglobingehalt des Blutes (nach Sahli) fortlaufend kontrolliert. Nach einer gewissen Zeit (etwa 8—20 Tagen), wenn der Hämoglobingehalt auf etwa 20 Proz. gesunken war, fand unter aseptischen Kautelen eine Blutentnahme aus der Carotis oder einer anderen größeren Arterie statt. Das Blut wurde mit Glasperlen defibriniert und durch ¼stündiges Schütteln mit Luft maximal mit O_2 gesättigt. In einem Teil des Blutes wurde dann sofort der O_2- resp. CO_2-Gehalt mit der Barcroft-Haldaneschen Methode analysiert. Ein anderer Teil diente zur Untersuchung der Sauerstoffzehrung in zylindrischen Glasgefäßen von etwa 3 ccm Inhalt mit eingeschliffenem Glasstopfen, der mit Paraffin gedichtet wurde. Die mit Blut gefüllten Glasgefäße ließ ich die gewünschte Zeit hindurch in Wasser von bekannter Temperatur stehen, dann wurden sie in Eiswasser gebracht und nach tüchtigem Umschütteln des geschlossenen Gefäßes (Glasperlen!) die Gasanalyse nach den von Barcroft[1]) für ungesättigtes Blut gegebenen Vorschriften ausgeführt. In mehreren Versuchen überzeugte ich mich durch Abimpfen auf Agar von der Keimfreiheit des Blutes. Bei stark vermehrter Resistenz der roten Blutkörperchen wurde nach dem Vorgange von Krogh[2]) Saponin resp. Sapotoxin in Substanz zum Auflösen der Erythrozyten im Barcroft-Haldaneschen Apparat benutzt. Dieser Zusatz bedingt keinen Fehler.

1. Beim Dunkelwerden des Blutes verschwindet Sauerstoff und es entsteht Kohlensäure.

a) Kan. No. 2 vom 8. V. bis 1. VI. 08 durch Phenylhydrazin anämisch gemacht. Der Hämoglobingehalt sinkt von 74 Proz. auf 22 Proz., zeitweilig werden noch tiefere Werte erreicht.

Am 1. VI. durch Entbluten getötet.

Das defibrinierte Blut, frisch geschüttelt, enthält 5 Proz. O_2.

---

1) Barcroft. Asher-Spiros Ergebn. d. Physiol. VII. S. 699. 1908.

2) Nach mündlicher Mitteilung.

Das arterielle Blut (mit Hirudin) ist anfangs hell, verändert aber in der Spritze bei Zimmertemperatur allmählich seine Farbe. Nach 2 Stunden ist es sehr dunkel geworden und enthält 1 Proz. O_2.

Es sind also in 2 Stunden bei Zimmertemperatur verschwunden rund 4 Proz. O_2. (80 Proz. des O_2-Gehaltes).

b) Kan. No. 3, vom 11. V. bis 4. VI. durch Injektionen von Phenylhydrazin anämisch gemacht. Der Hämoglobingehalt sinkt bis ca. 18 Proz. (n. Sahli).

Am 4. VI. durch Entbluten getötet. Maximale O_2 Kapazität: 4,3 Proz. O_2.

Das direkt aus der Arterie entnommene Blut dunkelt rasch (sehr heißer Tag!). Nach 2 Stunden enthält es keinen O_2 mehr.

c) Kan. Nr. 4, vom 13. V. bis 9. VI. 08 durch Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Am 9. VI. durch Entbluten getötet. Im defibrinierten Blute, frisch geschüttelt : 3,8 Proz. O_2.

Das aus der Arterie unter Luftabschluß und Hirudinzusatz entnommene Blut beginnt bei Zimmertemperatur schon nach 1/4 Stunde sich dunkel zu färben. Nach 2 Stunden enthält es keinen O_2 mehr.

d) Kan. Nr. 12, vom 9. IX. bis 29. IX. 08 durch Aderlässe ohne Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Maxim. O_2 - Bindungsvermögen am 29. IX. = 3,7 Proz.

Im Carotisblut, das 3 Stunden bei Zimmertemperatur mit Hirudin unter Luftabschluß gestanden hat, findet sich kein O_2 mehr. Das Blut ist vollständig dunkel geworden.

e) Kan. Nr. 20, vom 4. XI. 08 bis 6. XII. 08 durch Phenylhydrazin anämisiert.

Am 6. XII. durch Entbluten getötet. Das Blut steril mit Glasperlen defibriniert und durch Schütteln mit Luft mit O_2 gesättigt.

In der sofort analysierten Probe finden sich (Doppelbest.):

6,4 Proz. O_2. 12,1 Proz. CO_2.

Nachdem das Blut 3/4 Stunden unter Luftabschluß im Brutschrank gestanden hat:

0 Proz. O_2. 19,1 Proz. CO_2.

Am nächsten Tage wird mit demselben Blut, das inzwischen steril im Eisschrank aufbewahrt wurde, derselbe Versuch wiederholt.

Das Blut enthält frisch gesättigt (Doppelbest.):

6,4 Proz O_2. 11,4 Proz. CO_2.

Nach einer Stunde im Brutschrank (37°).

0 Proz. O_2. 16,8 Proz. CO_2.

Die Werte sind nicht ganz genau, wie bei den meisten Versuchen dieser Art, bei denen das Serum nicht entfernt worden ist. Wie schon oben erwähnt, tritt bei Anwesenheit von Serum in diesen Versuchen fast immer eine langsame Gasabsorption im Barcroft-Haldaneschen Apparat ein. Zur Bestimmung des respiratorischen Quotienten eignen sich die Versuche dieser Reihe daher nicht.

Immerhin zeigen sie, daß Sauerstoff verschwindet und dafür ein anderes Gas entsteht, das durch Weinsäure aus dem Blute ausgetrieben wird.

f) Kan. Nr. 23. Vom 1. XII. bis 22. XII. durch Phenylhydrazin anämisch gemacht. Hb. n. Sahli = 21 Proz. Tier durch Entbluten getötet, Blut steril defibriniert, mit O_2 gesättigt.

Sofort untersucht: 4,7 Proz. O_2.
35 Minuten bei 37°: 0 Proz. O_2.
20 „ „ „ : 1,5 Proz. O_2.

g) Kan. Nr. 29. Vom 30. XII. bis 11. I. 09 durch Phenylhydrazin anämisch gemacht, entblutet.

Blut frisch geschüttelt: 5,3 Proz. O_2.
„ 25 Min. bei 36°: 0,2 Proz. O_2.

Weitere Beobachtungen über Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung enthält die folgende Versuchsreihe.

2. Die Sauerstoffzehrung erfolgt auch nach Entfernung des Blutserums und ist durch die Zellen des Blutes bedingt.

a) Kaninchen Nr. 30. Vom 6. I. bis 28. I. durch Phenylhydrazin anämisiert.

Versuch am 19. I.: 25 ccm Blut werden steril aus der Carotis entnommen, defibriniert und 3 mal mit großen Mengen steriler Kochsalzlösung zentrifugiert.

Der Blutkörperchenbrei enthält frisch geschüttelt: 19,5 Proz. O_2.
Nach 45 Min. im Brutschrank: 0,5 Proz. O_2.

Versuch am 28. I. Der in derselben Weise behandelte Blutkörperchenbrei enthält sofort nach vollendeter O_2-Sättigung untersucht:

10,1 Proz. O_2.
6,7 „ CO_2.

Nach 1 1/2 Stunden im Brutschrank: 4,8 Proz. O_2.
10,8 „ CO_2.

Die Zehrung ist also viel schwächer als am 19. I.

b) Kan. Nr. 35. Vom 16. I. bis 29. I. durch Phenylhydrazin anämisch gemacht. Das defibrinierte Blut wird wie im vorhergehenden Versuch gewaschen. Der Blutkörperchenbrei enthält frisch:

20 Proz. O_2.
11,4 „ CO_2.

Nach 1 1/2 Stunden im Brutschrank: 3,5 Proz. O_2.
23,2 „ CO_2.

Dasselbe Blut wird steril im Eisschrank aufgehoben. Am nächsten Tag finden sich:

frisch: 19,9 Proz. O_2.
6,3 „ CO_2.

Nach 1 1/2 Stunden im Brutschrank: 6,4 Proz. O_2.
15,4 „ CO_2.

Die Intensität der Zehrung hat also bei 24stündigem Aufenthalt im Eisschrank deutlich abgenommen.

Der respiratorische Quotient beträgt in beiden Versuchen etwa 0.7.

c) Kan. Nr. 34. Vom 16. I. bis 1. II. 09 durch Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Am 19. I., also schon 3 Tage nach Beginn des Versuches (bei 30 Proz. Hb n. Sahli), wird eine Bestimmung mit gewaschenen Blutkörperchen ausgeführt:

Der Blutkörperchenbrei enthält frisch gesättigt: 18,7 Proz. O_2.
Nach $^3/_4$ Stunden im Brutschrank: 17,6 Proz. O_2.
Es ist also noch keine stärkere O_2-Zehrung nachzuweisen.

Am 1. II. wird das Tier entblutet, das Blut defibriniert, in der gewohnten Weise gewaschen und in steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Mit dieser Blutkörperchenemulsion wird eine Bestimmung mit der Barcroftschen Blutgaspumpe ausgeführt, die unserem Laboratorium von Geheimrat Kossel in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt war. Die Analyse der ausgepumpten Gase übernahm Herr Dr. Siebeck.

In 14,4 ccm Blutkörperchenemulsion nach O_2-Sättigung finden sich:

0,97 ccm O_2.
0,36 ccm CO_2.
0,6 ccm N.
Korrig. Wert für O_2 = 0,877 cc.

Alle Werte sind auf 0°, 760 mm Druck und Trockenheit reduziert.

Ein anderer Teil derselben Blutemulsion wird im sterilen Rezipienten 1 Stunde in den Brutschrank gelegt.

Das Blut ist dunkel geworden. Es finden sich in 14,4 ccm Blutkörperchenemulsion:

0,12 ccm O_2.
1,23 ccm CO_2.
0,32 ccm N.
Korrig. Wert für O_2 = 0,06 ccm O_2.

Auf die absolute Genauigkeit dieser Werte kann bei der Kleinheit der analysierten Gasvolumina kein gar zu großes Gewicht gelegt werden. Immerhin geht soviel aus diesem Versuch hervor, daß Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung im anämischen Blut auch mit einer Methode sicher nachzuweisen sind, die allgemein als einwandfrei gilt. Wahrscheinlich sind die CO_2-Zahlen im ersten Versuch etwas zu gering ausgefallen. Daraus erklärt sich der hohe respiratorische Quotient.

Mit einer anderen Blutkörperchenemulsion desselben Blutes, die bis zum nächsten Tage steril im Eisschrank aufgehoben war, wird ein weiterer Versuch mit dem Barcroft-Haldaneschen Apparat ausgeführt. Es werden je 2 ccm zur Analyse benutzt, um größere absolute Werte zu erhalten.

Es finden sich nach Sättigung des Blutes mit O_2
8,2 Proz. O_2.
9,1 „ CO_2.
Nach 1 $^1/_2$ Stunden bei 37° 0 Proz. O_2
14,2 „ CO_2.

d) Das Blutserum des Kaninchens Nr. 29, dessen Blut eine sehr starke O_2-Zehrung aufweist (Verschwinden des gesamten O_2 in etwa 25′ bei 37°) wird mit gewaschenen Blutkörperchen eines normalen Kaninchens kombiniert Diese Mischung enthält frisch geschüttelt 12,9 Proz. O_2, nach 2stündigem Stehen bei 37° unter Luftabschluß 12,8 Proz. O_2.

Der Versuch zeigt, daß das Blutserum der anämischen Tiere für die Erscheinung der Sauerstoffzehrung ohne Bedeutung ist.

e) Zellfreies, hämoglobinhaltiges Blutserum anämischer Tiere zeigt keine O_2-Zehrung.

Das stark zehrende Blut von Kan. Nr. 24 wird durch Zusatz der gleichen Menge destillierten Wassers mit etwas Sapotoxin zum Teil lackfarben gemacht und durch Zentrifugieren von den Stromatas und den zahlreichen, noch ungelösten roten Blutkörperchen befreit.

Das stark hämoglobinhaltige, klare Serum enthält frisch geschüttelt:
3,8 Proz. O_2
Nach einer Stunde im Brutschrank:
3,6 Proz. O_2.

Es ist also keine nennenswerte O_2-Zehrung eingetreten in einem Blut, das sonst in etwa 1 Stunde bei 37° vollständig sauerstofffrei wird. Die Gegenwart von Wasser und Sapotoxin hebt an sich die Zehrung nicht auf. Denn die mit diesen Mitteln behandelten, noch ungelösten roten Blutkörperchen bedingen eine noch deutlich nachweisbare O_2-Zehrung. Das zum Teil hämolytische Blut (s. oben) enthält unzentrifugiert:
6,4 Proz. O_2.
Nach einer Stunde im Brutschrank: 3,3 Proz. O_2.

3. Einfluß der Temperatur auf die Sauerstoffzehrung des anämischen Blutes.

a) Kaninchen Nr. 19. Vom 2. XI. bis 9. XII. 08 durch Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Versuch vom 2. XII.: Das anämische Blut wird im Brutschrank (37°) schon in $^1/_2$ Stunde völlig dunkel, bei Zimmertemperatur (15°) erst in 4 Stunden.

Versuch vom 9. XII. Das steril defibrinierte und zentrifugierte Blut (Serum zum größeren Teil entfernt) enthält
mit Luft geschüttelt: 10,3 Proz. O_2.
Nach $^3/_4$ Std. bei 39°: 0 „ O_2.
„ „ „ 27°: 3,3 „ O_2.

b) Kan. Nr. 23. Vom 1. XII. bis 22. XII. durch Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Vers. vom 22. XII.:

Maxim. O_2-Kapazität des Blutes: 4,7 Proz. O_2.
Nach 35′ bei 38⁰ = 0 „ O_2.
„ „ „ 45⁰ = 0 „ O_2.
„ 20′ „ 38⁰ = 1,5 „ O_2.
„ „ „ 45⁰ = 1,5 „ O_2.

c) Kan. Nr. 25. Vom 7. XII. bis 29. XII. durch Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Vers. vom 28. XII.

Maxim. O_2-Kapazität einer Mischung anämischen und normalen Blutes (von einem anderen Kaninchen):
Frisch geschüttelt: 9 Proz. O_2.
3/4 Std. bei 45⁰ : 5,4 „ O_2.
„ „ „ 36⁰ : 5,1 „ O_2.

Aus all diesen Versuchen geht hervor, daß die O_2-Zehrung bei Körpertemperatur am schnellsten verläuft. Steigerung der Temperatur auf 45⁰ scheint keine Beschleunigung der Zehrung zu bewirken. Bei Zimmertemperatur (15⁰) geht sie nur sehr langsam vor sich, ist aber immerhin noch sehr deutlich, wie aus den Zahlen der ersten Versuchsreihe hervorgeht. Auf die Mitteilung einiger weiteren Versuche kann verzichtet werden, da die Resultate immer gleich sind.

4. Die Sauerstoffzehrung ist nicht von der Vorbehandlung der Tiere mit Phenylhydrazin abhängig.

a) Kaninchen Nr. 12 (s. auch 1. Versuchsreihe) wird ca. 3 Wochen lang nur durch Aderlässe aus den Ohrvenen dauernd stark anämisch gehalten. Am 29. IX. beträgt das maximale O_2-Bindungsvermögen 3,7 Proz. Im arteriellen Blut verschwindet der Sauerstoff in 3 Stunden bei Zimmertemperatur vollständig.

b) Kan. Nr. 26 wird 10 Tage lang nur durch Aderlässe anämisch gehalten. Im defibrinierten Blut findet sich ein maximales O_2-Bindungsvermögen von = 7,4 Proz. O_2.
Nach 1 St. bei 28⁰ = 4,9 „ O_2.
„ „ „ 39⁰ = 2,7 „ O_2.

Am folgenden Tage wird mit demselben Blut ein ähnlicher Versuch gemacht, bei dem sich etwas kleinere Ausschläge finden.

c) Kan. Nr. 37, vom 30. I. bis 3. II. 09 nur durch Aderlässe anämisch gemacht (20 Proz. Hb.). Die gewaschenen und zentrifugierten Blutkörperchen maximal mit O_2 gesättigt: 15,2 Proz. O_2.
Nach 1 Stunde im Brutschrank: 9,2 „ O_2.
(Das defibrinierte Blut enthält nur 1200 Leukozyten und keine kernhaltigen Roten).

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß eine sehr bedeutende Sauerstoffzehrung sich auch im Blute von Kaninchen beobachten läßt, denen kein hämolytisches Gift injiziert wurde. Allerdings habe ich bisher bei Tieren, die nur durch Aderlässe anämisch gemacht

worden sind, keine so starke O_2-Zehrung gesehen, wie bei einigen Phenylhydrazintieren.

5. Die Sauerstoffzehrung ist der Ausdruck des Gaswechsels junger, kernloser Erythrozyten.

Von den geformten Elementen des Blutes kommen nur Leukozyten und Erythrozyten für die Erklärung der beschriebenen Vorgänge in Betracht. Die Blutplättchen können bei Seite gelassen werden, da sie beim Defibrinieren zugrunde gehen, resp. mit dem Fibrinnetz entfernt werden. Man weiß, daß bei experimentellen Anämien die Anzahl der Leukozyten vermehrt sein kann.[1]) Allerdings tritt in weiteren Verlauf der Giftanämie und der posthämorrhagischen Anämie häufig eine Leukopenie ein[2]). Immerhin mußte untersucht werden, ob man die beschriebenen Erscheinungen auf die Atmung kernhaltiger Elemente, also der Leukozyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen beziehen kann.

Es wurden daher in den folgenden Versuchen die Leukozyten und kernhaltigen Blutkörperchen im defibrinierten Blute und in dem mit NaCl-Lösung gewaschenen Blutkörperchenbrei gezählt. Ferner teilte ich den zentrifugierten Blutkörperchenbrei in zwei Portionen, eine obere leukozytenreiche und eine untere leukozytenarme Schicht, die gesondert untersucht wurden. Falls die Zehrung ausschließlich oder vornehmlich durch die kernhaltigen Elemente bedingt ist, muß sie dem Gehalt der beiden Schichten an Leukozyten und kernhaltigen Erythrozyten parallel gehen.

a) Kan. Nr. 28. Vom 25. XII. 08 bis 20. I. 09 durch Phenylhydrazin anämisch gemacht, dann entblutet.

Im steril defibrinierten Blute finden sich: 17 Proz. Hb. (n. Sahli), 1,3 Millionen. Erythrozyten, 3200 Leukozyten und kernhaltige Rote. Auf 100 Leukozyten 6 kernhaltige Rote.

Das Blut wird in gewohnter Weise mit NaCl-Lösung zentrifugiert, der Blutkörperchenbrei in zwei Schichten (s. oben) getrennt, mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

Obere Schicht: 3,4 Millionen Erythroz. 9600 kernh. Elemente.
Maximale O_2-Kapazität = 9,7 Proz. O_2.
Nach 1 Stunde bei 37° finden sich = 4,1 „ O_2.

Untere Schicht: 2,8 Mill. Erythrozyten, 2400 kernhaltige Elemente.
Maximale O_2-Kapazität: 8,2 Proz. O_2.
Nach 1 Stunde bei 37° finden sich: 4,4 „ O_2.
In der oberen Schicht verschwunden: 5,6 „ O_2.
In der unteren Schicht verschwunden: 3,8 „ O_2.

---

1) Tallquist. Über experim. Blutgiftanämien. Berlin. 1900.

2) Itami. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 60. 1908.

Die obere Schicht enthält 4mal mehr kernhaltige Elemente wie die untere. Es besteht keine Proportionalität zwischen Größe des O_2-Verbrauchs und Anzahl der kernhaltigen Elemente.

b) Kan. Nr. 36. Vom 25. XII. 08 bis 21. I. 09 durch Phenylhydrazin anämisiert.

Versuch vom 18. I. 09: Im zentrifugierten und gewaschenen Blutkörperchenbrei: 6 Millionen Erythrozyten, 5000 kernhaltige Elemente, 90 Proz. Hb. (n. Sahli). Im gefärbten Abstrichpräparat nur ganz vereinzelt kernhaltige Erythrozyten.

Der Blutkörperchenbrei enthält frisch 18,5 Proz. O_2, nach einer Stunde im Brutschrank ist er ganz dunkel geworden und zu einer ziemlich dicken Gallerte erstarrt. O_2-Bestimmung deswegen unmöglich.

Mit demselben, aber stärker verdünnten Blutkörperchenbrei wird ein weiterer Versuch ausgeführt:

Maxim. O_2-Bindungsvermögen: 11,9 Proz. O_2.
Nach einer Stunde bei 37°: 1,6 „ O_2.

Also trotz geringer Leukozytenzahl starke Sauerstoffzehrung.

Versuch vom 21. I. 09. Der defibrinierte und mit NaCl-Lösung gewaschene Blutkörperchenbrei wird wieder in 2 Schichten geteilt. Beide Schichten haben zufällig 65 Proz. Hb.

Obere Schicht. 5000 kernhaltige Elemente, auf 100 Leukozyten 2 kernhaltige Erythrozyten.

Maxim. O_2-Kapazität: 15,1 Proz.
Nach 45′ bei 37° sind übrig: 7,7 „

Untere Schicht. 1000 kernhaltige Elemente.

Maxim. O_2-Kapazität: 15,1 Proz.
Nach 45′ bei 37° sind übrig: 11 „

Oben sind also verschwunden 7,4 Proz. O_2, unten 4,1 Proz. O_2, also mehr als die Hälfte, während die obere Schicht 5mal mehr kernhaltige Elemente führt, als die untere.

c) Kan. Nr 35. Vom 16. I. 09 bis 29. 1. 09 mit Phenylhydrazin anämisch gemacht.

Versuch vom 26. I. Der defibrinierte und gewaschene Blutkörperchenbrei wird im Zentrifugenglas wieder in zwei Schichten getrennt.

Obere Schicht: 20000 kernhaltige Elemente.

Maxim. O_2-Kapazität: 10,1 Proz. O_2.
Nach 45′ bei 37° finden sich: 3,2 „ O_2.

Untere Schicht. 6000 kernhaltige Elemente.

Maxim. O_2-Kapazität: 10,4 Proz. O_2.
Nach 45′ bei 37° finden sich: 4,7 „ O_2.

Es sind in der angegebenen Zeit in der oberen Schicht verschwunden 6,9 Proz O_2, in der unteren 5,7 Proz. O_2, während die kernhaltigen Elemente beider Schichten etwa im Verhältnis 3 : 1 stehen.

Die folgenden Versuche sollen zeigen, daß auch bei niedrigem Gehalt an kernhaltigen Elementen oft ein ganz enormer Sauerstoffverbrauch zu beobachten ist.

d) Kan. Nr. 33. Vom 13. I. 09 bis 23. I. 09 durch Phenylhydrazin anämisiert.

Versuche vom 23. I.: Im Blut der Ohrvene: 10000 Leukozyten, 1,2 Millionen Erythrozyten, auf 100 Leukozyten 2 kernhaltige Rote. Starke Polychromatophilie.

In der gewohnten Weise wird mit Blutkörperchenbrei ein Versuch angestellt. Die obere Schicht (mit ca. 14 Proz. O_2) ist schon in 15 Minuten im Brutschrank vollständig dunkel geworden und gelatiniert, die untere in 30 Minuten.

Es ist das die stärkste, bisher von mir beobachtete O_2-Zehrung. Das Kaninchen zeigte eine außerordentliche Resistenz gegen Phenylhydrazin. Es waren große Dosen erforderlich, die Anämie zu unterhalten. Die Resistenz der Erythrozyten gegen hyotonische Salzlösungen war stark vermehrt.

e) Kan. Nr. 30 in der gleichen Weise anämisiert vom 6. I. ab.

Am 19. I. finden sich im Blut der Ohrvene : 2,1 Million. Erythrozyten, 20 Proz. Hb., 10000 Leukozyten, auf 100 Leukozyten 3 kernhaltige Rote, starke Polychromatophilie der Erythrozyten.

Der in gewohnter Weise dargestellte Blutkörperchenbrei enthält:
19,5 Proz. O_2.
Nach 45′ bei 37°: 0,5 „ O_2.

Dabei tritt kein vollkommenes Gelatinieren, nur eine stark Viskositätsvermehrung ein.

f) Kan. Nr. 37 (s. auch 4. Versuchsreihe) war durch Aderlässe anämisiert.

Am 5. Tage der Anämie (20 Proz. Hb.) finden sich im gewaschenen und zentrifugierten Blut nur 1200 Leukozyten, keine kernhaltigen Erythrocyten. Trotzdem verschwindet in 1½ Stunden bei 37° mehr wie ½ des gesamten O_2.

Aus den in dieser Reihe mitgeteilten Versuchen darf man folgende Schlüsse ziehen: Der Gaswechsel der Leukozyten (die kernhaltigen Roten kommen wegen ihrer verschwindenden Zahl nicht in Betracht) genügt nicht, den oft enormen Sauerstoffverbrauch (vgl. besonders Kaninchen Nr. 33) zu erklären. Man hat für den Gaswechsel der Leukozyten ungefähr einen Maßstab an den Versuchen mit normalem Blut, bei dem, wie früher erwähnt wurde, in 1—2 Stunden bei 37° überhaupt keine Abnahme des O_2 eintritt, die aus dem Bereiche der Versuchsfehler fällt. Will man trotzdem daran festhalten, daß die beschriebenen Erscheinungen nur den Gaswechsel kernhaltiger Elemente darstellen, so muß man die wenig wahrscheinliche Annahme machen, daß der Stoffverbrauch der Leukozyten bei verschiedenen experimentellen Anämien zuweilen um das 50fache oder mehr gesteigert ist.

Aber auch diese, an sich schon wenig ansprechende Annahme, ist hinfällig. Man findet zwar scheinbar regelmäßig, daß die oberen

Schichten des zentrifugierten Blutkörperchenbreies anämischer Tiere eine stärkere Sauerstoffzehrung aufweisen, als die unteren. Es besteht aber, wie alle oben aufgeführten Versuche zeigen, absolut kein Parallelismus zwischen Anzahl der kernhaltigen Elemente in beiden Schichten und Sauerstoffzehrung. Die Differenzen sind so groß, daß sie völlig außer dem Bereich der Versuchsfehler liegen, die natürlich nicht gering sind, da die Leukozytenzählung in gewaschenen Blutkörperchen sicherlich weniger exakt ist, wie im Blute. Es erübrigt sich, noch weiter auf die Diskussion dieser Frage einzugehen.

Es bleibt demnach keine andere Erklärungsmöglichkeit, als Sauerstoffzehrung und Kohlensäurebildung auf den Stoffwechsel roter Blutkörperchen zu beziehen, die keinen Kern mehr besitzen. Die Anzahl der kernhaltigen Erythrozyten ist so gering, in einigen Versuchen fehlen sie ganz, daß man von ihnen abstrahieren darf.

Man darf aus allen bisher vorliegenden Untersuchungen über Sauerstoffzehrung im Blute vermuten, daß kernlose Erythrozyten unter normalen Verhältnissen keinen oder doch nur einen minimalen Gaswechsel haben. In unseren Versuchen liegen aber besondere Verhältnisse vor: es kreisen im Blut der anämischen Kaninchen massenhaft junge Erythrozyten, die Blutbildung ist enorm beschleunigt, um den erhöhten Anforderungen entsprechen zu können. Auf die lebhaften Regenerationsprozesse also und auf die reichliche Anwesenheit junger Erythrozyten, die zwar kernlos sind, aber einen sehr lebhaften Stoffverbrauch haben, ist die Sauerstoffzehrung zu beziehen. In der Tat tritt in den Versuchen, in denen man klinisch die stärkste Regeneration annehmen kann, auch die Sauerstoffzehrung besonders deutlich hervor.

Jaques Loeb[1]) hat die Ansicht ausgesprochen, daß die Oxydationen in erster Linie vom Zellkern abhängig sind. Die Ausnahme, die unsere Versuche bieten, dürfte nur scheinbar sein. Denn wenn in den Erythrozyten auch morphologisch nichts von Kernstruktur zu erkennen ist, so ist damit noch nicht gesagt, daß die Zelle keine Kernsubstanzen mehr enthällt. Man weiß, daß der Kern des Erythrozyten in der Regel nicht ausgestoßen, sondern in der Zelle aufgelöst wird. Von einigen Seiten wird auch die Polychromatophilie junger Erythrozyten, also ihre Neigung basische Farbstoffe aufzunehmen, mit der Auflösung des Kerns in Beziehung gebracht. Sie findet sich bei anämischen Kaninchen stark ausgeprägt.

1) Jaques Loeb. Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. S. 36 und Zeitschrft. f. Entwicklungsmechanik. Bd. 8. S. 689. 1899.

Aber auch andere Tatsachen scheinen dafür zu sprechen, daß junge Erythrozyten von alten sich chemisch unterscheiden, z. B. die in mehreren Versuchen beobachtete Gelatinierung der Blutkörperchenaufschwemmung bei 37°, die gerade in den Versuchen mit starker Zehrung am ausgesprochensten war.

Es ist wohl kaum daran zu zweifeln, daß die Sauerstoffzehrung von den Regenerations- resp. Neubildungsvorgängen beherrscht wird, und abhängig ist von dem Zirkulieren großer Mengen junger Erythrozyten in der Blutbahn. Die Arbeit von O. Warburg[1]) die von ganz anderen Gesichtspunkten aus unternommen wurde, enthält weitere Tatsachen, die geeignet sind, diese Auffassung zu stützen.

Zwei Erscheinungen bedürfen noch der Besprechung: Erstens die Lebhaftigkeit des Gaswechsels. Aus den Untersuchungen von O. Warburg am Gänseblut ergibt sich, daß dort, wo ja nur kernhaltige Blutkörperchen vorhanden sind, der Sauerstoffverbrauch viel geringer ist, als in vielen von meinen Versuchen. Es ist daher wahrscheinlich, daß es sich in meinen Versuchen um einen pathologisch gesteigerten Gaswechsel handelt; es ist möglich, daß der gesteigerte Gaswechsel mit dem Vorgange der Entkernung zusammenhängt. Darüber müssen weitere Untersuchungeu Aufschluß geben. Zweitens muß mit einigen Worten auf die Tatsache eingegangen werden, daß die Zehrung der oberen Schichten im zentrifugierten Blutkörperchenbrei regelmäßig stärker ist, als die der unteren. Man muß wohl annehmen, daß junge Erythrozyten spezifisch leichter sind als ältere, eine Annahme, für die auch andere Beobachtungen sprechen [2]) und die keine Schwierigkeiten bietet. Im anämischen Blut finden sich natürlich immer jüngere und ältere Zellen.

Mit der Resistenzvermehrung der Erythrozyten, die besonders bei Giftanämien ganz enorm sein kann, scheint die Sauerstoffzehrung nicht direkt parallel zu gehen. Soviel man bisher sagen kann, handelt es sich dabei um zwei Erscheinungen, die nicht näher mit einander verknüpft sind.

Zusammenfassung.

Im Blut von Kaninchen mit subchronischen experimentellen Anämien findet in vitro ein oft sehr lebhafter Sauerstoffverbrauch und eine Kohlensäurebildung statt. In 1/4 St. kann bei 37° der gesamte Sauerstoff verschwinden.

---

1) Erscheint in der Zeitschrft. f. physiol. Chem.

2) Haldane u. Smith. Journ. of. Physiol. 16. 468. 1894.

Dieser Vorgang ist an die geformten Elemente des Blutes, nicht an das Serum geknüpft. Er verläuft langsam schon bei Zimmertemperatur und hat scheinbar sein Optimum bei Körpertemperatur.

Die Leukozyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen kommen für die Erklärung der Sauerstoffzehrung nicht in Betracht. Es handelt sich dabei um den Gaswechsel junger Erythrozyten, die keinen Kern mehr besitzen. Die Sauerstoffzehrung ist von der Regeneration des Blutes abhängig.

Es erheben sich im Anschluß daran folgende Fragen: Gelingt es mit chemischen Methoden die Vorgänge aufzuklären, deren Ausdruck die Sauerstoffzehrung ist? Ferner: Gibt die Untersuchung der Sauerstoffzehrung im Blute anämischer Menschen ein brauchbares Kriterium für die Intensität der regenerativen Vorgänge? Die Untersuchung dieser beiden Fragen soll zunächst in Angriff genommen werden.

Über die Gasabsorption im Barcroft-Haldaneschen Apparat, die sicher nichts direkt mit den hier besprochenen Vorgängen zu tun hat, die aber durch ihr zufälliges Zusammentreffen mit den Atemvorgängen im Blute die Untersuchung zunächst auf falsche Bahnen lenkte, hoffe ich später berichten zu können. Soviel kann man schon jetzt sagen, daß diese Gasabsorption erst dann eintritt, wenn das Blut mit Ferricyankalium versetzt ist, ferner daß sich dabei keine Kohlensäure bildet, und daß die Absorption in den Fällen am stärksten ist, in denen eine starke Lipämie des Blutserums anämischer Tiere besteht.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institute in Wien.

Über eine neue Bestimmungsmethode des Chinins und über seine Ausscheidung im Harne.

Von

Dr. M. Nishi aus Tokio.

Einleitung.

Die Veranlassung zu der vorliegenden Untersuchung war der Wunsch festzustellen, ob die in Malariagegenden vielfach bevorzugte Anwendung von Chinin-Arsenpräparaten sich vielleicht auf eine unter dem Einfluß von Arsenik gesteigerte oder beschleunigte Chininresorption bezw. verminderte Chininzerstörung im menschlichen Körper stützen lasse. Ich habe zu diesem Zwecke an mir selbst Versuche angestellt über die Geschwindigkeit und Größe der Chininausscheidung im Harn nach Einnehmen von reinem Chinin und von einer Mischung von Chinin mit Arsenik, wie sie in den Küstenländern der Adria als Heil- und Schutzmittel gebraucht wird.

Da die bisher angewendeten Methoden der quantitativen Chininbestimmung mir aus später anzuführenden Gründen nicht befriedigend waren, habe ich eine neue, mir im Prinzip vom Herrn Prof. H. Meyer angegebene Methode, die sich als zuverlässig und brauchbar erwies, genauer geprüft und ausgearbeitet.

I. Bestimmung des Chinins als saures Chininzitrat.

Zur Gewinnung des in meinen Versuchen benützten freien Chinins bediente ich mich des reinen Chininsulfats. Nach Lösung dieses Salzes in der 30—40 fachen Menge Wassers (unter Zusatz einer geringen Quantität Schwefelsäure) wird die Lösung mit Ammoniak im Überschusse versetzt. Das hierdurch ausgefällte Chininhydrat $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$ wird durch Waschen mit kaltem Wasser vom Ammoniak und Ammoniaksalz befreit. Aus einer in

Siedehitze gesättigten wässerigen Lösung des Chininhydrates scheidet sich sodann beim Abkühlen wasserfreies Chinin ab. Das so gewonnene Chinin. pur. ward im Vakuumtrockenapparat bei 100 Grad im Wasserbade getrocknet. Sein Schmelzpunkt lag bei 172 Grad C.

Um wasserfreie Zitronensäure darzustellen, habe ich kristallinische Zitronensäure $C_6 H_8 O_7 + H_2 O$ in der Reibschale zerrieben, im Vakuumtrockenapparate erst mäßig erwärmt, sodann bei 100 Grad C bis zur Gewichtskonstanz erhitzt. Zur Prüfung der Reinheit der so gewonnenen Zitronensäure wurde nach der Creuseschen Zitronensäurebestimmungsmethode [1]) eine Probe mit essigsaurem Baryt in zitronensaures Baryum übergeführt und in dieser Verbindung das Ba bestimmt.

Zur Bestimmung war verwendet worden 0,2166 wasserfreie Zitronensäure. Das zitronensaure Baryum enthielt 0,2319 Ba (als Baryumsulfat bestimmt). Dieser Ba-Menge entspricht 0,2160 Zitronensäure.

A. Das Verfahren und seine Ergebnisse.

Es wird eine bekannte Chininmenge in reinem Äther gelöst; dazu wird eine ätherische Lösung der wasserfreien Zitronensäure in beliebiger Konzentration solange hinzugefügt, bis kein Niederschlag mehr entsteht und die Reaktion des Äthers deutlich sauer geworden ist. Der anfangs amorphe Niederschlag kristallisiert nach längerem Stehen in kleinen Körnchen. Nach mehrtägigem Stehenlassen filtriert man von dem Niederschlage auf einen festgestopften, reinen Asbestfilter mittels Saugapparat ab und zwar wird zunächst die klare, über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit aufgegossen, sodann der Niederschlag, der zuvor im Kolben mehreremale mit Äther gewaschen worden war. Weiterhin wird der Rückstand mit Ather gewaschen und schließlich der Kolben, an dessen Boden und Innenwand der größte Teil des Niederschlages zurückbleibt und das Filterröhrchen im Trockenschranke getrocknet und gewogen.

Die Dichtigkeit des Asbestfilters sollte vorher geprüft und die Filtration selbst langsam ausgeführt werden, damit nicht ein Teil des Niederschlages mit dem Äther hindurchgehe.

In dem vom Niederschlage befreiten Äther ist keine durch irgend eine Reaktion nachweisbare Menge Chinin zu finden. Am besten zum qualitativen Chininnachweise bewährte sich mir eine saure Lösung von Kaliumquecksilberjodid. Die durch dieses Reagens entstehende Chininfällung verschwindet beim Erhitzen, um beim Erkalten wieder zu erscheinen.

1) Creuse, Fresenius Zeitschrift Bd. II, S. 448.

Die Ergebnisse der Versuche waren folgende:

Nr. der Versuche	In Äther gelöstes Chinin. pur.	Gefundenes Chininzitrat	Gebrauchtes Chinin. pur. in Prozenten des gefundenen Chininzitrates	Von gefundenem Chininzitrat nach der Formel $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot C_6H_8O_7$ auf seine Chininkomponente berechnet
1	0,0087	0,0137	62,79	0,0087
2	0,0249	0,0400	62,22	0,0251
3	0,0372	0,0592	62,79	0,0372
4	0,0555	0,0907	61,19	0,0570
5	0,0740	0,1160	63,80	0,0712
6	0,0874	0,1382	63,24	0,0868
7	0,0903	0,1429	63,19	0,0897
8	0,1180	0,1927	61,23	0,1210
9	0,1583	0,2569	61,81	0,1613
10	0,1603	0,2521	63,58	0,1583
		durchschnittlich:	62,57 %	

Der berechnete Chiningehalt des sauren Chininzitrates $C_{20} H_{24} N_2 O_2 . C_6 H_8 O_7$ beträgt 62.7.9 % (siehe unten).

B. Chemische Eigenschaften und Zusammensetzung des so dargestellten Chininzitrates.

Die auf vorstehende Weise dargestellte Chinin-Zitronensäureverbindung bildet ein schneeweißes, sauerreagierendes, in der Luft nicht veränderliches, stark bitterschmeckendes Pulver, welches aus kleinen Körnchen besteht. Es löst sich im kalten Wasser schwer eine Probe bei Zimmertemperatur im Laboratorium 0,0182 in 10 ccm Wasser, in heißem Wasser etwas leichter, in Alkohol schwer, in Äther gar nicht. Von der heißgelösten, gesättigten, wässerigen Lösung des Chininzitrates scheiden sich beim Erkalten weiße schöne Kristallnadeln aus. Sein Schmelzpunkt liegt bei 204 Grad C; wird zu langsam erhitzt, so zersetzt es sich bei ca. 196—197 Grad C unter Zurücklassung einer gelblich-braunen Masse.

Die Zitronensäurekomponente des Chininzitrats läßt sich nicht ohne weiteres nach der Creuseschen Methode (Überführen in zitronensaures Baryum, sodann in Baryumsulfat) bestimmen und zwar wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser und weil beim Neutralisieren Chinin ausgeschieden wird. Es gelang mir aber durch eine modifizierte Anwendung der E. Fleischerschen Methode[1], welche den Nachweis von Weinsäure und Zitronensäure bei Gegenwart verschiedener Säuren und Basen gestattet, zu Ziele zum gelangen.

Der Vorgang ist folgender: Das Chininzitrat wird in heißem Wasser gelöst, nach dem Erkalten wird eine Lösung von neutralem

1) E. Fleischer, Fresenius Zeitschrift Bd. XIII, S. 329.

essigsaurem Blei (Bleizucker) so lange zugesetzt, bis kein Niederschlag von Bleizitrat mehr entsteht. Sodann wird ein gleiches Quantum 96 proz. Alkohol hinzugefügt, um das Chinin in Lösung zu erhalten und gut umgerührt. Nach eintägigem Stehen wird filtriert, der aus zitronensaurem Bleioxyd bestehende Niederschlag mit einer Mischung von gleichen (Volum-)Teilen Alkohol und Wasser gewaschen, sodann vom Filter in ein Becherglas abgespritzt, in destilliertem Wasser aufgeschwemmt und H_2S eingeleitet. Es wird neuerlich filtriert, das Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt und mit Baryumazetat gefällt.

Nr. der Versuche	Chininzitrat	Baryumsulfat gefunden	Zitronensäure	Gefundene Zitronensäure in Prozenten des Chininzitrates
1	0,1868	0,1258	0,0691	37,00
2	0,3858	0,2640	0,1450	37,59
			durchschnittlich:	37,30 %

Berechneter Zitronensäuregehalt des sauren Chininzitrats ($C_6H_8O_7C_{20}H_{24}N_2O_2$) = 37,21 Prozent.

Um den Chiningehalt des Chininzitrates analytisch zu ermitteln, habe ich die Menge des Stickstoffes in der Verbindung bestimmt. Chinin gehört zu den Substanzen, welche bei der Kjeldahlschen N-Bestimmung der Überführung des Stickstoffes in Ammoniak großen Widerstand entgegensetzen.[1]) Beim Erhitzen des Chinins oder Chininzitrates mit Schwefelsäure unter Zusatz von Kupfersulfat und Kaliumsulfat wird die Flüssigkeit nicht farblos und klar. Erst durch Zusatz von 0,5 g Hg zu obiger Mischung erzielte ich eine vollständige Verbrennung in wenigen Stunden.

Die Destillation wurde unter Zusatz von Schwefelkaliumlösung ausgeführt. Zur Kontrolle habe ich auch Stickstoffbestimmungen von Chinin pur. ausgeführt.

Nr. der Versuche	Chinin. pur.	Gefundenes N	N in %	Berechnetes N in %
1	0,2282	0,0192	8,405	
2	0,2498	0,0221	8,856	8,642
		durchschnittlich:	8,630 %	

Nr. der Versuche	Chininzitrat	Gefundenes N	N in %	Berechnetes N in %
1	0,2463	0,0136	5,514	
2	0,3048	0,0165	5.413	5,426
		durchschnittlich:	5,464 %	

1) Fresenius, quantitative chemische Analyse Bd. II. S. 729.

Unter den bekannten (sehr wenig untersuchten) Chininzitraten: dem basischen, dem neutralen, und dem sauren entspricht das von mir dargestellte demnach dem sauren Chininzitrat von der Bruttoformel $C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_6H_8O_7$. Sein Chiningehalt beträgt 62,79 Proz. sein Gehalt an Zitronensäure 37,21 Proz. Die Verbindung ist in wasserfreiem Äther ganz unlöslich und eignet sich gut zur quantitativen Bestimmung des Chinins.

C. Chininbestimmung in einer Chininmischung.

In einer Chinin-Arsenik-Eisenmischung, die bei der Herstellung von Tabletten zur Bekämpfung der Malaria in den österreichischen Küstenländern und Dalmatien in den k. k. Krankenanstalten verordnet wird, und derer ich mich zu meinen Harnversuchen bedient hatte, habe ich den Chiningehalt nach meiner Methode bestimmt. Die Substanz wurde mir von Herrn Prof. H. Meyer mit der folgenden Vorschrift übergeben.

Chinin-Eisen-Arsen-Tabletten zubereitet nach der Vorschrift:

Chinin. hydrochlor.	0,1	52,22 Proz.
Ferr. citric.	0,025	13,06 „
Natr. arsenicos.	0,0005	0,261 „
Sacch. lactis	0,064	33,421 „
Natr. carbonic.	0,002	1,028 „
	0,1915 pro Tablette	99,990 Proz.

Diese Mischung wurde möglichst gut getrocknet und gewogen, sodann mit stark verdünnter Schwefelsäure in einer geringen Menge Wasser aufgelöst, mit mäßig konzentrierter Natronhydratlösung sehr stark alkalisch gemacht, mit Äther wiederholt geschüttelt, bis das Chinin alles in Äther übergegangen ist. Die Ätherauszüge gesammelt und verdampft, der Rückstand im Trockenschrank getrocknet und mit reinem Äther aufgenommen; diese Ätherlösung wurde einmal filtriert, sodann mit einer Ätherlösung der wasserfreien Zitronensäure versetzt, bis alles Chinin als saures Chininzitrat gefällt ist. Der Niederschlag vom Äther befreit und gewogen.

Nr. der Versuche	Chinin-Arsenik-Eisenmischung	Gefundenes Chininzitrat	Entsprechendes Chinin. pur.	Gefundenes Chinin. pur. in Prozenten zur Mischung
1	0,2955	0,1940	0,1218	41,22
2	0,3958	0,2636	0,1655	41,82
3	0,2494	0,1716	0,1078	43,20
			durchschnittlich:	42,08 % gef.
			Chinin. pur. in Prozenten nach Vorschrift:	42,674 %

II. Chininausscheidung im Harn.

In den Organismus eingeführtes Chinin wird, wie bereits von mehreren Autoren nachgewiesen wurde, zum Teil unverändert ausgeschieden. Es ist jedoch noch nicht gelungen, ein Spaltungsprodukt des Chinins im Harne mit Sicherheit zu konstatieren.

Unter den vielen Methoden [1]) des Chininnachweises im Harne wäre — abgesehen von der Schmitzschen Titrierungsmethode [2]), die bisher noch nicht genügend nachgeprüft ist, das Verfahren von Giemsa und Schaumann das bequemste und zuverlässigste, wenn man dadurch das Chinin ganz frei von Verunreinigungen darstellen könnte. Die Methode dieser Autoren ist folgende:

200 ccm normalen Harnes werden mit einer Lösung von 0,05 g reinem wasserfreien Chinin in sehr verdünnter Schwefelsäure (1:100) versetzt.

Der Chininharn wurde dann nach Zusatz verdünnter Natronlauge bis zur ausgesprochenen alkalischen Reaktion dreimal hintereinander mit je 50 ccm Äther gut ausgeschüttelt. Um die Trennung der Ätherauszüge vom Harn zu beschleunigen, wurde, wenn Emulsionsbildung eingetreten war, dem im Scheidetrichter befindlichen Gemische eine geringe Menge Alkohol zugesetzt, wodurch die leicht sich bildende Emulsion wieder aufgehoben wurde und die Scheidung schnell von statten ging. Die auf diese Weise erhaltenen Ätherauszüge wurden vereinigt und filtriert, der Äther abdestilliert und der im Destillationskolben zurückgebliebene Rückstand bei 100 Grad C unter Hindurchsaugen eines Luftstromes getrocknet. Der trockene Rückstand wurde nun zu wiederholten Malen mit Chloroform bei gelinder Wärme behandelt. Die filtrierten Chloroformauszüge schließlich in einem tarierten Kristallisierschälchen unter Anwendung sehr gelinder Wärme und Vermeiden des Siedens zur Trockene verdunstet und der verbleibende Rückstand bei 120 Grad C getrocknet und gewogen. Es wurden auf diese Weise erhalten: 0,0498 entsprechend 99,6 Proz. des zugesetzten Chinins. Es wurden wieder erhalten nach Zusatz von 0,1 g = 101 Proz., nach Zusatz von 0,02 g = 98,8 Proz. [3]).

---

1) Anmerkung: 1. Pikratmethode nach Kleine. 2. Phosphorwolframsäuremethode nach Kerner. 3. Chininbestimmung nach Gaglio. 4. Methode nach Mariani und die zuletzt angegebene 5. Schmitzsche und 6. Giemsa und Schaumannsche Methode.

2) R. Schmitz, Über die Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn, Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie 1907.

3) G. Giemsa und H. Schaumann, pharmakologische und chemische physiologische Studien über Chinin: Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene Bd. XI.

Im Beginne meiner Untersuchung habe ich nach dieser Methode die Chininbestimmung versucht. Obwohl ich den ätherfreien getrockneten Rückstand wiederholt mit Chloroform behandelte, konnte ich doch das Chinin nicht gänzlich von harzartigen Substanzen befreien. Stets war die getrocknete Substanz noch gelblich-bräunlich gefärbt oder es schmolz der Rückstand schon bei 120 Grad C. Dies veranlaßte mich, zur Ausarbeitung der mir von Herr Prof. Meyer angegebenen Zitratmethode.

A. Bestimmung des Chinins im Harne als Chininzitrat.

Meine Methode beruht auf der Überführung des aus dem Harne mit Äther extrahierten Chinins in Chininzitrat. Zur Extraktion des Chinins wurde ein mit elektrischer Heizung betriebener, vereinfachter Ätherextraktionsapparat benutzt. Der Harn wurde sehr stark alkalisch gemacht, um den Übergang von harz- oder farbstoffartigen Harnbestandteilen in den Äther zu verhindern. Das Verfahren ist folgendes.

Der Extraktionsapparat wird mit 250 ccm Chininharn gefüllt, mit konzentrierter Natronhydratlösung (ca. 15—20 Proz.) sehr stark alkalisch gemacht und ca. 25—30 Stunden lang mit Äther bei ca. 80 Grad C extrahiert, bis keine mit Chininreaktion nachweisbare Chininmenge im Harn zurückbleibt. Um die Extraktion zu beschleunigen, kann man am Boden des Extraktionsrohres stehenden Niederschlag mittelst des in der Flüssigkeit stehenden Trichterröhrchens öfters leise aufrühren. Der Ätherauszug wird einmal filtriert und verdampft, der Rückstand getrocknet, mit wasserfreiem Äther aufgenommen und filtriert, der filtrierte Äther wird in einem Glaskolben mit einer Ätherlösung von wasserfreier Zitronensäure solange versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Nach ein- oder zweitägigem Stehen wird das Chininzitrat wie schon beschrieben behandelt und gewogen, und nach der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_6H_8O_7$ auf Chinin berechnet.

Anmerkung: Das für meine Methode empfohlene starke Alkalisieren des Harns mit Natronhydratlösung beruht auf folgender Erfahrung: wenn man den Harn bei saurer, neutraler oder schwach alkalischer Reaktion mit Äther extrahiert, so geht eine gelblich-braune farbstoffartige Substanz in den Äther über, die weder durch wiederholte Behandlung mit Äther, noch mit Chloroform zu entfernen ist. Auch kommt es leicht zu bedeutender Emulsionsbildung in der Übergangsschicht zwischen Äther und Harn, die das Übergehen von Harnbestandteilen in den Äther veranlaßt. Durch tropfenweises Hinzufügen einer geringen Menge Alkohol ist sie zwar unschwer zum Verschwinden zu bringen, kehrt aber stets wieder, und der Äther wird immer mehr durch Farbstoffe verunreinigt. Bei stark alkalischer Reaktion jedoch geht fast

gar kein Farbstoff in den Äther über und es kommt auch zu keinerlei Emulsionsbildung.

Der Rückstand des verdampften Äthers ist fast farblos. Sollte noch eine leichte Verunreinigung bemerkbar sein, so genügt weitere 1—2 malige Behandlung mit Äther. Wenn der Ätherauszug, wie es bei Extraktion von schwach alkalischem Harn der Fall ist, durch Farbstoffe stärker verunreinigt ist, so nimmt das Chininzitrat, beim Trocknen schon bei 60—70 Grad C eine braune Färbung an.

Versuchsweise habe ich einmal dem Äther im Extraktionskolben Knochenkohle beigemischt und sodann extrahiert. Dabei geht zwar kein Farbstoff in den Äther über; sehr bemerkenswert ist aber, daß aus dem stark alkalisierten Harne, der 0,0377 Chinin. pur. enthielt, keine Spur Chinin im Ätherrückstand erschien. Bei einem zweiten derartigen, Versuche trat (der Harn enthielt 0,0328 Chinin. pur.) nur eine geringe nicht meßbare Trübung von Chininzitrat auf.

Bei einer quantitativen Chininbestimmung darf man daher Tierkohle nicht verwenden.[1])

Um die Brauchbarkeit meiner Methode zu prüfen, habe ich eine bekannte Menge Chinin in starkverdünnter Schwefelsäure aufgelöst, in den Extraktionsapparat, der 240 ccm normalen Harn enthielt, gegossen, nachgespült, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und wie oben beschrieben, verfahren. Dabei habe ich folgende Resultate erhalten:

Nr. der Versuche	Chinin. pur. in 240 ccm Harn gelöst	Chininzitrat gefunden	Entsprechendes Chinin. pur.	Gefundenes Chinin in Prozenten des zugesetzten Chinins
1	0,0100	0,0158	0,0099	99,0
2	0,0188	0,0293	0,0184	97,9
3	0,0314	0,0504	0,0317	101,0
4	0,0325	0,0520	0,0326	100,0
5	0,0738	0,1158	0,0728	98,7
6	0,0950	0,1506	0,0946	99,6

Aus der obigen Tabelle sieht man, daß nach meiner Methode im Harn unverändert vorhandenes Chinin mit Äther quantitativ extrahiert wird und als saures Chininzitrat bestimmt werden kann.

B. Ausscheidung des per os eingenommenen Chinins im Harn.

Ich habe die einschlägigen Versuche an mir selbst angestellt und Chinin. pur. in nüchternem Zustande etwa 1 Stunde vor dem Mittagessen eingenommen und durch 3 aufeinander folgende Tage die 24 stündige Harnmenge gesammelt.

Zu jeder Einzelbestimmung wurden 250 ccm verwendet.

---

1) P. Groß, Über das Verhalten des Chinins im Organismus, Biochemische Zeitschrift, Bd. VIII, 1908.

Nr. der Versuche	Chinin. pur. per os genommen	Tag	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Chinin pur. gefunden	Gefundenes Chinin. pur. in Prozenten der Einfuhr
1	0,4982	1.	1140	0,1360	27,3
		2.	1030	0,0269	5,4
		3.	1160	0,0113	2,27
					34,97
2	0,5189	1.	1450	0,1381	26,6
		2.	730	0,0422	8,11
		3.	1700	0,0080	1,54
					36,25
3	0,5177	1.	1880	0,1171	22,61
		2.	890	0,0366	7,06
		3.	1940	0,0127	2,45
					32,12

Die Durchschnittswerte der Ausscheidung mit dem Harn im Verhältnis zum per os eingenommenen Chinin werden von mehreren Forschern wie folgt angegeben:

	In 24 Stunden nach Einführung.	Im ganzen ausgeschieden:
Giemsa und Schaumann	25,80 Proz.	38,50 Proz.
Schmitz	19,50 „	28,70 „
Kleine	21,91 „	
Mariani	24,70 „	40,88 „
meine Versuche	25,50 „	34,45 „

Um die mit meiner Methode aus dem Harn dargestellte Zitronensäureverbindung mit dem sauren Chininzitrate zu vergleichen, sammelte ich die durch mehrmalige Extraktion des eigenen Chininharns dargestellte Zitronensäureverbindung. Sodann habe ich die gesamte Substanz in Wasser unter Zusatz verdünnter Schwefelsäure gelöst, mit konzentrierter Natronlauge stark alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und wieder als zitronensaures Chinin dargestellt. Dieses aus kleinen kugeligen Körnchen bestehende reinweiße Chininzitrat ward zur Schmelzpunktbestimmung, zum Überführen in Chininchloroplatinat und zur Stickstoffbestimmung angewendet.

1. Schmelzpunkt: Beim etwas langsamen Erhitzen, was beim Gebrauch des Schwefelsäure haltenden Apparats immer der Fall ist, schmilzt diese Substanz bei 196—197° C unter Zersetzung; die Bestimmung durch rasches Erhitzen im Quecksilberbade (nach Prof. Meyer) habe ich leider hier nicht ausgeführt, da der betreffende Apparat erst später konstruiert worden war.

2. Überführen in Chininchloroplatinat: Die Substanz in geringer Menge Wasser mit stark verdünnter Salzsäure aufgelöst,

Platinchloridlösung hinzugefügt, bis keine Fällung mehr eintritt, und dann mehrere Stunden stehen gelassen. Der amorphe-orangefarbene Niederschlag wird mit Wasser wiederholt gut gewaschen, bei geringer Wärme getrocknet und gewogen.

0,0337 gewogene Substanz in Vakuumtrockenapparat im Wasserbad bei 100° C getrocknet: 0,0330 gefunden = 0,0007 Wasser gefunden. Nach der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2 . PtCl_6 + H_2O$ berechnet = 0,0008 Wasser. Sodann die ganze Substanz im Porzellantiegel geglüht und gewogen: 0,0088 Platin gefunden. Nach der Formel des Chininchloroplatinats auf Platin berechnet: 0,0088.

Zur Kontrolle habe ich das vom reinen Chinin. pur. dargestellte saure Chininzitrat wie oben behandelt und in Chininchloroplatinat überführt:

Nr. der Versuche	Chininchloroplatinat	Gefundener Wassergehalt	Berechneter Wassergehalt	Gefundenes Platin	Berechnetes Platin
1	0,0966 (H_2O-haltig)	0,0025	0,0023	—	—
2	0,1545 (H_2O-haltig)	—	—	0,0390	0,0400
3	0,0935 (H_2O-frei)	—	—	0,0242	0,0248
4	0,0540 (H_2O-frei)	—	—	0,0140	0,0143

3. Stickstoffbestimmung: Verfahren wie früher beschrieben:
von 0,1370 Substanz
0,0073 Stickstoff gefunden,
0,0074 nach der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_6H_8O_7$ berechnet.

Aus der Übereinstimmung der Eigenschaften und Zusammensetzung des aus dem Harn dargestellten Chininzitrates mit dem sauren Chininzitrat kann man ersehen, daß das eingenommene Chinin als solches im Harn ausgeschieden wurde. Übereinstimmend fanden alle Autoren, daß im Kot nur Spuren des eingenommenen Alkaloides wiedererscheinen. Bei meinen Versuchen habe ich von der Untersuchung des Kotes abgesehen.

72 Stunden nach der Einführung des Chinins ist Ausscheidung von Chinin im Harn nur mehr qualitativ nachweisbar; sie dauert aber noch mehrere Tage fort.

Der größte Teil des eingenommenen Chinins wird offenbar im menschlichen Organismus zerstört.

C. Chininausscheidung bei Einführung einer Chinin-Arsenik-Eisenmischung.

Um die eingangs gestellte Frage zu lösen, habe ich, nachdem ich eine Chinin-Eisen-Arsenikmischung eingenommen hatte, die Menge

des im Harn ausgeschiedenen Chinins nach meiner Methode bestimmt. Die Mischung habe ich jedesmal im nüchternen Zustande mit Oblaten eingenommen und in der jeweiligen 24stündigen Harnmenge das Chinin bestimmt.

Nr. der Versuche	Eingenommene Chinin-arsenik-Eisenmischung	Tag	Harnmenge ccm	Gefundenes Chinin. pur.	Gefundenes Chinin. pur. in Prozenten der Einfuhr
1	1,0020	1.	2000	0,1172	27,41
	enthält 0,4273 Chinin. pur.	2.	880	0,0165	3,87
	0,0025 Natr. arsenic.	3.	1265	0,0089	2,08
				im ganzen	33,36
2	1,2184	1.	1660	0,1883	36,23
	enthält 0,5198 Chinin. pur.	2.	2240	0,0249	5,75
	0,0030 Natr. arsenic.	3.	900	0,0049	0,95
				im ganzen	42,93
3	1,2605	1.	1000	0,1483	27,58
	enthält 0,5377 Chinin. pur.	2.	850	0,0122	2,27
	0,0032 Natr. arsenic.	3.	870	0,0041	0,76
				im ganzen	30,61
4	0,9807	1.	960	0,0887	21,20
	enthält 0,4185 Chinin. pur.	2.	1520	0,0199	4,46
	0,0024 Natr. arsenic.	3.	1325	0,0035	0,83
				im ganzen	26,49

Nur in einem Falle (No. II) ist die Ausscheidung etwas größer; im ganzen bemerkt man aber keine erhebliche Abweichung von den mit reinem Chinin erzielten Ergebnissen. Man kann danach kaum annehmen, daß das Arsenik die Resorption des Chinins befördert, oder daß es die Spaltung desselben im Körper oder dessen Ausscheidung durch die Nieren beeinflußt.

Zusammenfassung:

1. Das saure Chininzitrat $C_{20}H_{26}N_2O_2 . C_6H_8O_7$ wird nach meinem Verfahren einfach durch Sättigung des Chinins mit Zitronensäure in ihren Ätherlösungen dargestellt.

2. Die quantitative Bestimmung des Chinins aus seiner Ätherlösung als saures Chininzitrat ist eine bequeme zuverlässige Methode, die bei verschiedenen Chininverbindungen und -mischungen mit der Ausätherungsmethode des Chinins ihre Anwendung findet.

3. Die Chininbestimmung im Harn durch Überführen des aus dem Harne in seiner stark alkalischen Reaktion durch Äther extrahierten Chinins in das saure Chininzitrat ist ein zuverlässiges Verfahren.

4. Ein Teil des eingenommenen Chinins wird mit dem Harn unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidungswerte desselben im Harn sind: von ca. 0,5 per os eingenommenes Chinin. pur. wurde innerhalb 72 Stunden nach der Einführung durchschnittlich 34,45 Proz. wieder gefunden, wovon der größte Teil innerhalb 24 Stunden (durchschnittlich 25,50 Proz.) ausgeschieden wurde.

5. Wird Chinin mit Arsenik (und Eisen) per os eingenommen, so übt die Beimengung von Arsenik (und Eisen) keinen Einfluß auf die Resorption oder die Ausscheidung des Chinins sowie auf die Spaltung desselben im Organismus aus.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. L. Lewin
in Berlin.

Chinin und Blutfarbstoff.

Von

L. Lewin.

Es wurde angegeben, daß Chinin einen verändernden Einfluß auf Blut habe. Binz, der Blut unmittelbar aus der Arterie über Quecksilber aufgefangen und mit ein wenig schwach basischem Chinin versetzt hatte, fand das Blut „nach einigen Tagen“ braun. Es wies ein starkes Band im Rot des Spektrums auf „ähnlich wie man es nach Zusatz einer freien Mineralsäure erhält.“ Neuerdings hat Marx [1]) mitgeteilt, daß er mit einprozentigen Lösungen von salzsaurem Chinin keine deutlichen Veränderungen des Blutfarbstoffes wahrgenommen habe, daß er aber durch Zusatz von heiß übersättigten Lösungen dieses Salzes zu frischem Leichenblut, so daß eine 20 prozentige Blutlösung entstand, nach 48 Stunden neben den beiden Oxyhämoglobinlinien ein breites Band im Rot des Spektrums feststellen konnte. Er bezeichnet dieses Band, das „Chininblutband“, „als charakteristisch für die Chininwirkung auf den Blutfarbstoff.“

Es schien mir diese Angabe einer Nachprüfung sehr bedürftig zu sein. Ich habe sie im Verlaufe meiner spektrophotographischen Blutforschungen unternommen.

Läßt man eine übersättigte Lösung von Chininhydrochlorat auf einige Tage altes, also bereits auf dem Wege zur spontanen Methämoglobinbildung begriffenes Blut einwirken, so entsteht eine Verfärbung des Blutes. Das Spektroskop läßt nach etwa 2—3 Tagen neben den Blutlinien eine Absorption im Rot erkennen. Dieselbe ist meist scharf ausgeprägt. Schon auf den ersten Blick erscheint sie als dem Methämoglobin zugehörig.

---

1) Dieses Archiv, Bd. 54, S. 460.

Ich habe solche Lösungen fünfmal spektrophotographisch nach einem neuen Verfahren [1]) aufgenommen. Die verwendeten Lösungen waren die für die Aufnahme geeignetsten.

Bei Expositionszeiten von 30 Sekunden bis zu 3 Minuten erhielt ich bei den Messungen folgende Werte:

$$\lambda = \left.\begin{array}{r}625\\629\\628\\624\\630\end{array}\right\}\text{Mittel } 627\ \mu\mu$$

Mithin stimmt der Absorptionsstreifen überein mit demjenigen des neutralen **Methämoglobins**, dessen Lage in vielen Messungen auf = 626 festgelegt worden ist. [2])

Es ließ sich durch weitere Aufnahmen dieses Ergebnis als richtig erweisen; denn es gelang neben den Blutstreifen noch die zweite, dem Methämoglobin zugehörige Absorption auf der Platte zu fixieren. Die Messungen ergaben:

Oxyhämoglobinstreifen		Methämoglobinstreifen
$\lambda = 575$	541	504
$\lambda = 575$	538	504
$\lambda = 574$	539	
$\lambda = 573$	539	

Die Normalwerte für eine neutrale reine Methämoglobinlösung betragen: $\lambda = 575 . 533$ 499.

Hiernach ist das durch übersättigte Chininhydrochloridlösung in älterem Blute erzeugbare Spektrum dasjenige des Methämoglobins und die auf nicht genügend exakter Untersuchung sich aufbauende Meinung, daß es sich um eine durch das Chininsalz erzeugte charakteristische Veränderung handelt, falsch.

In ganz frischem Blute ist auch durch eine übersättigte Lösung von Chininhydrochlorid in Tagen im Reagensglase keinerlei spektroskopische Veränderung zu erzielen. Erst ganz allmählich, etwa vom fünften Tage an, beginnt, besonders wenn man das so behandelte Blut in flache Schalen umgießt, eine Methämoglobin-

1) **Lewin, Miethe und Stenger.** Comptes rend. de l'Académie des Sciences 25 juin et 9 juillet 1906. — **Pflügers** Arch. Bd. 118, 1907. — L. **Lewin**, Dieses Archiv. Supplementband 1908. **Schmiedebergs** Festschr.

2) **Lewin, Miethe und Stenger** l.c.

bildung, die in etwas längerer Zeit, meinen Erfahrungen nach, auch in jedem unbehandelten Blute entstehen würde. Jedes Blut hat beim Stehen an der Luft in nicht niedriger Temperatur die Tendenz, Methämoglobin zu bilden. Wiederholt fand ich dieses Produkt, z. B. auch bei der spektroskopischen Untersuchung von Blutflüssigkeit, die der Bauch- oder Brusthöhle von Leichen entstammten, die einige Tage gelegen hatten. Die spontane Methämoglobinbildung tritt unter sonst gleichen Verhältnissen schneller bei einer großen Berührungsfläche des Blutes mit der Luft als bei einer kleinen ein.

Wenn übersättigte Chininhydrochloridlösungen die Methämoglobinbildung etwas beschleunigen, so ist dies vielleicht als eine Art von Salzwirkung aufzufassen. Chininhydrochlorid ist deswegen kein Blutveränderer und kein Methämoglobinbildner.

Den besten Beweis für diese Annahme liefern Parallelversuche, die ich mit anderen Hydrochloriden von Alkaloiden, z. B. des Morphins und Cocains anstellte. Dieselben beschleunigen in der gleichen Weise wie Chininhydrochlorid die Bildung von Methämoglobin. Die freie, sehr schwer lösliche Chininbase bewirkt dies nicht.

Eine weitere Angabe[1]), daß wenn man Blut mit einer 10 prozentigen Chininlösung mische und bis zum Aufkochen erhitze „der charakteristische Chininstreifen“ alsbald erscheine, bedarf wohl keiner besonderen Berichtigung. Der Nachweis ist leicht zu führen, daß schon durch die Hitzwirkung allein der Chemismus des Blutfarbstoffs arg gestört wird. Es bilden sich hierbei sogar kleine Mengen von Hämatin, die durch die spektrale Hämochromogenreaktion erkennbar sind. Chininhydrochlorid läßt bei einem solchen Eingriff, wie Morphinhydrochlorid, Methämoglobin entstehen.

Als falsch ist weiter die Angabe zu bezeichnen, daß in mit heiß übersättigter Chininhydrochloridlösung versetztem Blute eigentümliche Kristallbildungen entständen, von denen die Möglichkeit vorausgesetzt wird, daß sie eine Verbindung des Chinins mit dem Eisen des Blutfarbstoffs darstellen. „Jedenfalls gäben die Kristalle die Eisenreaktion.“ Alle Kristallformen, die Marx schildert sind aber Chininhydrochloridkristalle, die aus der übersättigten Lösung beim Stehen ausfallen. Sie stimmen, soweit es sich bisher feststellen ließ, mit den gleichen Kristallen, die ich aus Chininhydrochloridlösungen erhielt, in dem Bau überein. Sie wurden in dem Mineralogischen Institut als triklin bezeichnet, aber mit Rücksicht auf

1) Horoskiewiez und Marx. Berl. klin. Wochenschr. 1906.

die optische Aktivität, auch die Möglichkeit zugegeben, daß sie monoklin hemiedrisch seien. Bessere Kristallisationspräparate als die meinigen werden darüher definitiven Aufschluß liefern. Die Eisenreaktion, die sie geben, rührt von Verunreinigungen mit Methämoglobin her. Wäscht man sie in geeigneter Weise, so bleiben Kristalle ohne Methämoglobinspektrum über. Sie geben prompt die Thalleiochinreaktion. Heiß gesättigte Chininlösungen stellen mithin für die Feststellung einer etwaigen Einwirkung auf den Blutfarbstoff ein untaugliches Objekt dar, und wenn man das resultierende Produkt mit untauglichen Mitteln untersucht, so erhält man falsche Resultate. Chinin verändert den Blutfarbstoff nicht.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Zur Kenntnis der diastolischen Herzwirkung der Digitalingruppe.

Von

Dr. N. Werschinin, Privatdozent an der Universität Tomsk.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Seitdem man die Wirkung der zur Gruppe des Digitalin gehörigen Substanzen pharmakologisch studiert hat, kennt man auch die mehr oder weniger ausgeprägte Verlangsamung der Herztätigkeit, welche bei der Giftwirkung am Froschherzen dem systolischen Stillstand voranzugehen pflegt. In seiner bekannten Arbeit über das Digitalin schreibt z. B. Böhm[1]) von dem Ablauf der Vergiftung durch mittlere Dosen: „Die Abnahme der Zahl der Herzschläge ist oft hier sehr beträchtlich und es gelang sogar mehrmals an solchen Herzen diastolischen Stillstand zu beobachten.“ Derselbe war aber immer nur von kurzer Dauer. Den Substanzen der Digitalingruppe kommt demnach sicher neben ihrem die Systole begünstigenden Einflusse auch eine diastolische Herzwirkung zu. Wie am Froschherzen kann man auch am isolierten Warmblüterherzen bei der Einwirkung von Digitalissubstanzen eine stärkere Erschlaffung in der Diastole beobachten.

Die näheren Bedingungen, unter welchen diese diastolische Wirkung besonders hervortritt, sind noch wenig bekannt. Nur für das isolierte Froschherz hat eine Reihe von Beobachtungen aus dem Straßburger Pharmakologischen Institute in dem Eindringen des Giftes von der Außenfläche des Herzens her eine Bedingung feststellen können, die regelmäßig zum Eintritt diastolischen Stillstands führt. Jacobj[2]) und Wybauw[3]) haben zuerst gezeigt, daß das Froschherz bei Zusatz von Helleborein zu der das Herz umspülenden

1) R. Böhm, Pflügers Arch., Bd. V. 1872.
2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 44, S. 368, 1900.
3) Wybauw, Ebenda S. 434.

Außenflüssigkeit in Diastole zum Stillstand kommt, während es bekanntlich bei der Vergiftung von innen her, bei Zusatz zur durchströmenden Flüssigkeit systolisch stillsteht. Die gleiche Verschiedenheit in der Vergiftung von innen und außen hat dann Benedicenti[1]) bei der Anwendung einer Reihe weiterer Stoffe der Digitalingruppe, des Digitalin, Strophanthin, Scillain und Convallamarin gefunden. Für die Deutung des diastolischen Stillstands ist es maßgebend, daß dem Atropin, wie Benedicenti gezeigt hat, keinerlei Einfluß auf die Erscheinung zukommt. Dieselbe kann also nicht an den Endigungen des Hemmungsnerven ihren Angriffspunkt haben. Schmiedeberg[2]) nimmt an, daß die herzhemmende Digitalinwirkung am Herzmuskel selbst angreift und zwar an den gleichen Schichten des Herzmuskels, die bei der Reizung der nervösen Hemmungsvorrichtungen indirekt betroffen werden. „Wahrscheinlich handelt es sich in beiden Fällen um den gleichen Vorgang, durch welchen eine Erschlaffung der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels aktiv herbeigeführt wird. Nur trifft die Digitalinwirkung direkt den letzteren, während bei Reizung der nervösen Hemmungsvorrichtungen die Erregung von diesen auf den Muskel übertragen wird“. Der verschiedene Effekt bei der Applikation der Digitalisgifte von innen und von außen war geeignet, die Annahme Schmiedebergs von zweierlei funktionell verschiedenen Muskelschichten zu stützen, die je nach dem Eindringen des Giftes, einmal von innen und einmal von außen, in verschiedenem Grade von der Wirkung betroffen werden können.

Durch diese Beobachtungen, die noch neuerdings von Hulschinsky[3]) weiter ergänzt wurden, ist zweifellos eine Bedingung festgestellt, die bei der Giftwirkung der Substanzen der Digitalingruppe am isolierten Froschherzen zum Eintritt des diastolischen Stillstands führt. Nun kann man aber unter Umständen auch bei der Injektion von Digitalissubstanzen in den Lymphsack des Frosches lange andauernden diastolischen Stillstand beobachten. Gerade bei der Anwendung sehr kleiner Dosen kommt dies vor. Da es also auch bei der Einwirkung des Giftes vom Blute aus zum diastolischen Stillstand kommen kann, so habe ich es auf Veranlassung des Herrn Prof. Gottlieb unternommen, noch nach weiteren Bedingungen zu suchen, von denen der Eintritt des diastolischen Stillstands an Stelle des systolischen bei den Substanzen der Digitalingruppe abhängt.

1) Benedicenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 47, S. 360, 1903.

2) Schmiedebergs Grundriß der Pharmokologie, 5. Aufl. 1906. S. 271.

3) Hulschinsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58. Bd. S. 413. 1908.

Kurve 1.

Systolischer Stillstand nach 0,1 mg g-Strophantin (Thoms) in $^1/_3$ Kaninchenserum und $^2/_3$ Ringerlösung.

Für die Versuchsanordnung konnte nur das isolierte und an einem künstlichen Kreislauf schlagende Froschherz in Betracht kommen, da diese Methodik es am besten erlaubt, unabhängig von den wechselnden Bedingungen der Resorption eine genau bekannte Konzentration der Gifte unter verschiedenen Bedingungen auf das Herz einwirken zu lassen. Ich wählte unter den Substanzen der Gruppe das Digitoxinum crystallisatum Merck, das krystallisierte g-Strophantin (Thoms) aus Strophanthus gratus und das amorphe Strophanthin Boehringer. Die Gifte wurden in genauen Stammlösungen, die ich von Zeit zu Zeit erneuerte, vorrätig gehalten und verschiedene Mengen dieser Stammlösungen immer der gleichen Menge der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt. Die Menge der Durchströmungsflüssigkeit betrug 50 ccm. Zur Unterhaltung des künstlichen Kreislaufs bediente ich mich des Williamschen Froschherzapparates. An Stelle der Williamsschen Herzkanüle verwandte ich aber eine Kroneckersche Doppelwegkanüle, die ich vom Vorhofe aus in den Ventrikel einband. Es kamen ausschließlich Temporariaherzen zur Verwendung. Das Herz tauchte in einen mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Plethysmographen ein und schrieb seine Kontraktionen mittels der von Schlayer[1]) beschriebenen Schreibvorrichtung auf. Dieser Schreibapparat für plethysmographische Kurven bewährte sich, für unseren Fall ausschließlich mit physiologischer Kochsalzlösung

1) Schlayer, Ctbl. f. Physiol. 20. Bd. No. 8.

gefüllt, in unseren Versuchen aufs Beste. Das Glasgefäß, in welchem das Herz hing, war direkt mit dem horizontalen Schenkel der Schreibvorrichtung verbunden, in deren senkrechtem Schenkel sich der Schwimmer ohne Luftübertragung hin und her bewegte. Bei der Diastole bewegt sich der Hebel selbstverständlich hinauf und die diastolische resp. systolische Stellung des Herzens beim Stillstand läßt sich auf die Weise sehr bequem graphisch registrieren. Als Beispiel führe ich die Kurve 1 an.

Die Vergiftung wurde in allen Versuchen von innen durch Zusatz der Digitalissubstanz zur Durchströmungsflüssigkeit vorgenommen. Indem ich die Konzentration der Gifte sowie auch die Zusammensetzung der Nährflüssigkeit in verschiedener Weise variierte, konnte ich feststellen, daß sich am isolierten Froschherzen auch bei der Vergiftung von innen her Bedingungen herstellen lassen, unter denen es regelmäßig zum diastolischen Stillstand kommt. Ob der Stillstand des Herzens bei der Vergiftung durch Zusatz der Substanzen zur Durchstömungsflüssigkeit in Systole oder in Diastole erfolgt, hängt einerseits von der Konzentration der einwirkenden Giftlösung, und andererseits von der übrigen Zusammensetzung der Durchspülungsflüssigkeit ab. Es wurden nach der geschilderten Methode über 100 Versuche an isolierten Temporariaherzen angestellt.

Wir beginnen mit der Schilderung der Ergebnisse bei Verwendung von Ringerscher Lösung für Warmblüter oder von (mit Wasser oder Kochsalzlösung) verdünnter Ringerscher Lösung, die der molekularen Konzentration des Froschserum entspricht, oder endlich bei Verwendung 0,6—0,7 proz. Kochsalzlösung als Durchströmungsflüssigkeit. Zunächst sind die Gaben festzustellen, die bei Zusatz zu je 50 ccm bei den drei untersuchten Substanzen noch zum systolischen Stillstand führen.

Das von uns angewandte Präparat von Strophanthin Böhringer erwies sich am isolierten Temporariaherzen als stärker wirksam wie die beiden anderen Präparate, Digitoxin und Strophanthin Thoms. Von den beiden letzteren waren 0,5 mg, von Strophanthin Böhringer aber nur 0,05 mg zur Erzielung des systolischen Stillstands notwendig. Auch bei der Anwendung der drei Substanzen am ganzen Frosch bei der Injektion in den Lymphsack ist Strophanthin Böhringer in der kleinsten Dosis wirksam. Bei dem amorphen Präparate war zwar in den einzelnen Proben, die zu verschiedener Zeit von der Fabrik bezogen waren, die Dosis, welche bei Injektion in den Lymphsack zum systolischen

Stillstand führte, nicht völlig identisch[1]), sie schwankte aber doch nur in geringem Maße. Die von uns benutzten Präparate von Strophanthin Böhringer riefen in einer Gabe von 0,03 bis 0,04 mg an 30 gr schweren Fröschen mit Regelmäßigkeit den systolischen Stillstand hervor. Die Dosis von Digitoxin, die unter sonst gleichen Bedingungen zum systolischen Stillstand an Fröschen gleicher Größe führt, beträgt etwa 0,14 mg. Das g-Strophanthin (Strophanthin Thoms) steht bei der Injektion in den Lymphsask an Wirkungsstärke dem von uns verwendeten Strophanthin Böhringer nur wenig nach.

Vermindert man nun von den angeführten systolisch wirkenden Gaben ausgehend die Konzentration der Gifte in der durchströmenden Salzlösung, so gelangt man nicht etwa zu unwirksamen Konzentrationen, sondern auch diese geringeren Konzentrationen erweisen sich noch als wirksam, aber die diastolische Wirkung tritt immer mehr hervor, und das Herz steht endlich in Diastole still. Im allgemeinen erfolgt dann der Stillstand in Diastole nach umso kürzerer Zeit, je näher die angewandte Dosis der systolisch wirkenden Konzentration liegt. Andererseits ging ich mit der Konzentration der Giftlösungen soweit herab, daß es über eine Stunde währte, bis endlich der Stillstand — bei diesen kleinsten Dosen immer in Diastole — erfolgte und gelangte so endlich zu einer Grenze der Gaben, nach denen auch bei längerer Versuchsdauer das Herz überhaupt nicht mehr stillstand.

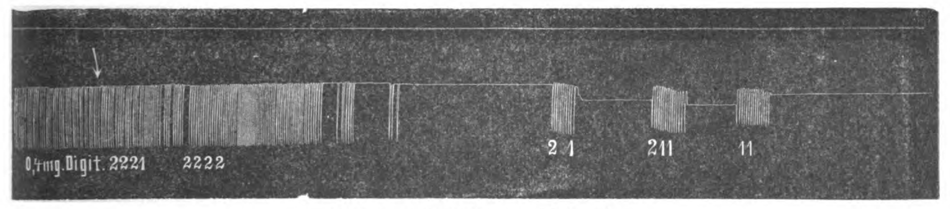
Zunächst sei das Gesagte durch eine Tabelle illustriert, in der ich Versuche mit Strophanthin Thoms in Salzlösung zusammenstelle.

Wirkung von Strophanthin in Thoms Salzlösung.

Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,5	Ringer	systolisch	28	56
0,45	=	diastolisch	32	55
0,4	=	=	13	54
0,3	=	=	30	53
0,2	0,64 NaCl	=	15	63
0,1	1/2 Ringer u. 1/2 0,6 % NaCl	=	18	62
0,1	=	=	25	61
0,2	Ringer	=	42	52
0,2	1/2 Ringer u. 1/2 H_2O	=	52	49
0,1	2/3 Ringer u. 1/3 H_2O	=	50	47
0,1	Ringer	=	30	24
0,05	=	=	36	23
0,05	=	=	100	22
0,05	=	=	40	21

1) Vgl. Heffter, Therapeut. Monatsh. Januar 1909.

Das Vergiftungsbild, das sich bei der graphischen Registrierung gut verfolgen ließ, zeigte anfangs eine Regularisierung der Herztätigkeit. Die Exkursionen blieben entweder gleich groß oder — insbesondere bei der Anwendung von Digitoxin — sie vergrößerten sich deutlich. Nach wechselnder Versuchsdauer schoben sich dann diastolische Pausen ein und endlich kam es zum diastolischen Stillstand, der anfänglich häufig wieder durch eine Reihe von Kontraktionen unterbrochen wurde, bis abermals und nun dauernd diastolischer Stillstand eintrat. Das Bild war also ein ganz ähnliches wie bei der exocardialen Anwendung. Zur Illustration diene Kurve 2.



Kurve 2 (auf ½ verkleinert).
Diastolischer Stillstand nach 0,4 mg Digitoxin in Salzlösung.

Der Zusatz von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit änderte, wie dies schon Benedicenti für die diastolische Wirkung der Digitalissubstanzen bei exocardialer Anwendung gezeigt hat, an den Erscheinungen nichts. Dies beweist, daß der diastolische Stillstand bei der endocardialen Anwendung kleiner Gaben und bei der exocardialen Applikation stärkerer Konzentrationen wesensgleiche Erscheinungen sind. Die Unwirksamkeit des Atropins sei durch einige Versuche mit Strophanthin Thoms illustriert.

Strophanthin Thoms und Atropin in Salzlösung.

Dosis Strophantin	Dosis Atropin	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,05 mg	0,02 mg	diastolisch	50	25
0,06 =	0,05 =	=	65	27
0,06 =	0,1 =	=	100	28
0,1 =	0,02 =	=	20	26
0,1 =	0,2 =	halbdiastol.	92	29

Ganz die gleichen Verhältnisse gelten für das Digitoxin. Die folgenden Versuche zeigen, daß kleine Digitoxindosen in Salzlösung gleichfalls unfähig sind, bei der Durchspülung des Herzens systolischen Stillstand hervorzurufen, vielmehr regelmäßig zu diastolischem Stillstand führen.

Wirkung des Digitoxin in Salzlösung.

Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,5	Ringer	systolisch	25	60
0,5	=	=	28	59
0,5	=	halbsystol.	20	58
0,4	=	diastolisch	20	57
0,08	3/4 Ringer u. 1/4 H_2O	=	37	43
0,08	4/5 Ringer u. 1/5 H_2O	=	40	42
0,07	1/3 Ringer u. 2/3 0,6 % NaCl	=	30	41
0,06	1/2 Ringer u. 1/2 0,6 % NaCl	halbsystol.	15	40
0,06	0,6 % NaCl	diastolisch	25	38
0,05	=	=	50	37

Meine Resultate mit Strophanthin Böhringer seien in folgender Tabelle zusammengestellt. Wie aus zahlreichen Versuchen hervorging, bewirken schon 0,05 mg Strophanthin Böhringer mit Sicherheit systolischen Stillstand; 0,025 mg führen dagegen zum diastolischen Stillstand.

Wirkung von Strophanthin Böhringer in Salzlösung:

Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,1	Ringer	systolisch	20	9
0,08	=	=	32	8
0,05	=	=	22	1
0,05	=	=	22	2
0,05	=	=	33	3
0,025	=	diastolisch	25	66
0,025	=	=	52	105

In den Versuchen mit den drei Körpern wurde auch auf die Bedeutung geachtet, welche den einzelnen Salzen der Ringerschen Lösung, sowie ihrer von dem Froschblut abweichenden Molekularkonzentration für die beschriebenen Erscheinungen zukommen könnte. Die betreffenden Dosen kamen deshalb nicht bloß in Ringerscher Lösung, sondern auch in 0,6—0,7 proz. Kochsalzlösung zur Anwendung. Diese verschiedenen Modifikationen änderten aber nichts an dem Charakter des Stillstands. Auch mit der mangelnden Isoviskosität der Durchleitungsflüssigkeit hat der Eintritt des Stillstands in Diastole nichts zu tun, wie die folgenden Versuche mit Frosch-Ringer-Lösung bei Zusatz von 2 Proz. Gummi erweisen.

Wirkung von g-Strophanthin in Frosch-Ringer-Lösung und 2 Proz. Gummi.

Dosis	Stillstand	Nach Min.?
0,1 mg	diastolisch	67
0,2 mg	diastolisch	31

Es ergibt sich demnach aus allen Versuchen, daß bei der Durchleitung des Froschherzens mit Salzlösungen bei einer Konzentration von 0,4 bis 0,05 mg Strophanthin Thoms oder Digitoxin auf je 50 ccm, sowie bei Anwendung von 0,025 mg Strophanthin Böhringer nicht mehr systolischer, sondern vielmehr diastolischer Stillstand des Ventrikels eintritt. Steigert man aber die Dosis von Strophanthin Thoms oder von Digitoxin über 0,5 mg und die des Strophanthin Böhringer auf 0,05 mg, so tritt auch in Salzlösungen der Stillstand in Systole ein.

Zur Deutung dieses Resultats müssen wir daran festhalten, daß den Digitalissubstanzen eine zweifache Giftwirkung auf das Froschherz zukommt, eine systolische und eine diastolische. Da nun die Elemente im Herzen deren Vergiftung zum diastolischen Stillstand führt, sicherlich verschieden sind von dem Angriffspunkte der systolischen Wirkung, so wäre aus der Verschiedenheit der Wirkung großer und kleiner Gaben bei endocardialer Applikation zu schließen, daß der Angriffspunkt der diastolischen Wirkung bei einer geringeren Konzentration, resp. bei langsamerem Eindringen des Giftes früher betroffen wird, als jene anderen Elemente im Herzen, durch deren Vergiftung der systolische Stillstand eintritt.

Ein Vergleich der Wirkung der untersuchten Substanzen der Digitalingruppe bei ihrem Zusatz zu einer blutserumhaltigen Durchleitungsflüssigkeit ergab nun weiter die interessante Tatsache, daß die gleichen Gaben, welche in Salzlösung den Stillstand in Diastole hervorrufen, in einer Blutkochsalzmischung zum systolischen Stillstand führen. Dies sei zunächst durch eine Tabelle belegt, welche die Wirksamkeit von 0,5 bis 0,25 Strophanthin Thoms bei Zusatz zu Kaninchenblut oder Kaninchenblutserum in Verdünnung mit Ringerscher oder Salzlösung zeigt. Schon die Dosis von 0,05 mg auf 50 ccm genügt in den meisten Fällen, den systolischen Stillstand herbeizuführen,

0,1mg Stroph.

Kurve 3 (auf 1/2 verkleinert).
Systolischer Stillstand mit vorangehenden diastolischen Pausen nach 0,1 mg g-Strophantin in 1/3 Kaninchenblut u. 2/3 Ringerlösung.

wenn sich mindestens 1/3 Kaninchenblut, oder noch besser 1/3 Kaninchenserum in der Mischung befinden. Manchmal führen diese Gaben bei Gegenwart der Serumbestandteile erst nach einem Kampfe der diastolischen und systolischen Wirkung zum systolischen Stillstand. Dies zeigt z. B. die Kurve 3.

Wirkung von Strophanthin Thoms in Blutserum-Salzmischung.

Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,02	1/3 Serum, 2/3 0,6 % NaCl	systolisch	48	64
0,025	1/3 Kan.-Blut, 2/3 0,6 % NaCl	=	3h 15′	81
0,05	1/3 Kan.-Blut, 2/3 0,6 % NaCl	=	65	85
0,05	1/3 Serum, 2/3 0,7 % NaCl	=	62	86
0,05	1/3 Kan.-Blut, 2/3 Ringer	halbdiast.	30	73
0,06	Kan.-Blut	systolisch	55	90
0,06	Kan.-Serum	=	57	92
0,1	1/3 Serum, 2/3 Ringer	=	60	76
0,1	1/3 Serum, 2/3 Ringer	=	23	50
0,1	1/3 Kan.-Blut, 2/3 Ringer	=	34	72
0,1	1/3 Kan.-Blut, 2/3 0,6 % NaCl	=	82	33
0,1	1/4 Kan.-Blut, 3/4 Ringer	diastolisch	2h	35
0,1	1/3 Kan.-Blut, 2/3 0,6 NaCl	=	75	34
0,25	1/4 Serum, 3/4 Ringer	=	3h	48

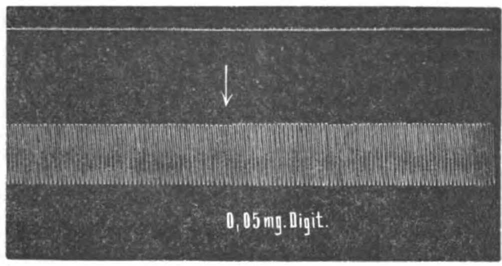
Während somit in Salzlösung erst von einer Dosis von 0,5 mg angefangen systolischer Stillstand eintrat, ist dazu bei Gegenwart von 1/3 Blut oder Blutserum in der Mischung meist schon die zehnmal kleinere Dosis von 0,05 mg genügend. Nur die Serumbestandteile, nicht die Blutkörperchen sind imstande, die Strophanthinwirkung in dieser Weise zu modifizieren. Aufgeschwemmte Blutkörperchen von Kaninchen in Salzlösung suspendiert, befördern den Eintritt der systolischen Wirkung nicht. Wie die folgenden Versuche zeigen, entsteht wie in der Salzlösung bei den kleineren Dosen diastolischer Stillstand und erst bei der Gabe von 0,5 mg zu 50 ccm wird er systolisch. Die von dem Serum befreiten und zweimal gewaschenen Blutkörperchen wurden mit Salzlösung auf das ursprüngliche Blutvolum gebracht.

Wirkung von Strophanthin Thoms in Blutkörperchen-Salzmischung.

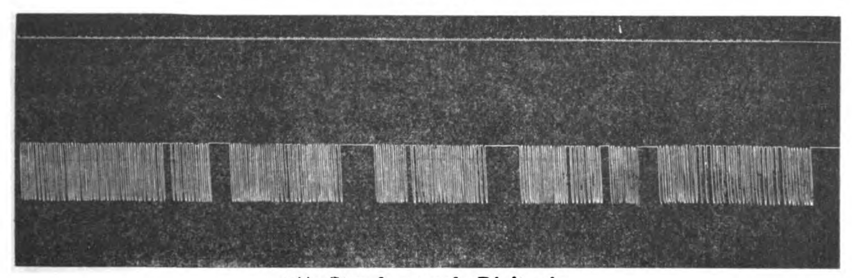
Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,05	1/3 Kan.-Blut, 2/3 Ringer	diastolisch	65	65
0,1	1/3 = 2/3 =	=	20	68
0,2	1/3 = 2/3 =	halbdiast.	60	77
0,4	1/3 = 2/3 =	diastolisch	15	78
0,5	1/3 = 2/3 =	halbdiast.	10	79
0,5	1/3 = 2/3 =	systolisch	24	80

Ebenso genügen bei Gegenwart von Blut oder Blutserum in der Mischung auch weit kleinere Mengen von Digitoxin, um den systolischen Stillstand hervorzurufen als in Salzlösung. Bei Gegenwart von mindestens 1/3 Blut oder Blutserum erzeugen schon 0,06 mg zu 50 ccm Stillstand in Systole, während in Salzlösung erst Gaben von 0,5 mg an dazu hinreichen. Ist nur ein Fünftel Blutserum in der Mischung, so gewinnt die Neigung zur Diastole wieder die Oberhand. Gaben von 0,05 mg führen auch bei Blutserum oft zu diastolischem Stillstand, wie dies Kurve 4 illustriert.

Kurve 4.
Diastolischer Stillstand nach 0,05 mg Digitoxin in Blutserum-Salzmischung.



Anfang.



1 1/2 Stunden nach Digitoxin.

Wirkung von Digitoxin in Blutserum-Salzmischung.

Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,05	1/3 Kan.-Blut, 2/3 Ringer	diastolisch	2 h 15'	74
0,06	1/3 Kan.-Blut. 2/3 0,7 % NaCl	systolisch	1 h 55'	39
0,06	1/3 Serum, 2/3 0,6 % NaCl	=	1 h 40'	44
0,06	1/3 Kan.-Blut, 2/3 0,7 % NaCl	=	55	87
0,07	1/3 Kan.-Blut	=	60	91
0,08	1/4 Serum, 3/4 Ringer	halbdiast.	90	45
0,08	1/5 = 4/5 =	diastolisch	75	46

Wie bei den anderen Körpern genügt auch bei Strophanthin Böhringer eine beträchtlich geringere Menge den systolischen

Stillstand herbeizuführen, wenn zur Salzlösung Kaninchenblut oder Serum hinzugefügt wird. Während in Salzlösung 0,02 mg Stillstand in diastolischer Stellung hervorrufen, genügen bei Zusatz von Kaninchenblut schon 00,1 mg zum systolischen Stitlstand. Sogar eine viermal kleinere Dosis erwies sich noch als wirksam. Noch geringere Mengen aber lassen das Herz auch bei Gegenwart von Serum diastolisch stillstehen.

Wirkung von Strophanthin Böhringer in Blutserum-Salzmischung.

Dosis mg	Durchström.-Flüssigkeit	Art des Stillstands	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
0,01	1/3 Kan.-Blut, 2/3 Ringer	systolisch	2h 30'	75
0,005	1/3 „ 2/3 NaCl	„	1h 10'	88
0,005	1/3 Serum, 2/3 „	„	1h 5'	89
0,0025	1/3 Kan.-Blut, 2/3 „	„	2h	84
0,001	1/3 „ 2/3 „	halbdiast.	2h	83
0,001	1/3 „ 2/3 „	diastolisch	2h	82

Wie manche andere unserer Versuche spricht ein Vergleich der ersten in dieser Tabelle angeführten Ergebnisse dafür, daß unter sonst gleichen Bedingungen der systolische Stillstand leichter eintritt, wenn sich die Durchströmungsflüssigkeit möglichst der Isotonie des Froschserums nähert. Es dauert z. B. in Versuch 75 bei 0,01 Strophantin in einer Mischung von 1/3 Kaninchenblut mit für das Froschherz hypertonischer Ringerscher Lösung 2 1/2 Stunden bis zum Stillstand. Bei der Mischung von 1/3 Kaninchenblut mit 0,6 prozentiger Kochsalzlösung in Versuch 84 führt schon der vierte Teil dieser Dosis in der gleichen Zeit und in den Versuchen 88 und 89 die Hälfte in einer Stunde zum Stillstand.

Es ergibt sich somit, daß der Eintritt des diastolischen Stillstands bei der Durchleitung des isolierten Temporariaherzens nicht allein von der angewandten Konzentration des Giftes abhängt, sondern auch von der übrigen chemischen Zusammensetzung der Durchleitungsflüssigkeit. Der Gehalt der Lösung an Salzen spielt dabei jedenfalls nur eine unwesentliche Rolle. Es muß vielmehr auf die Gegenwart anderer Serumbestandteile zurückzuführen sein, daß die gleichen Gaben der untersuchten Digitalissubstanzen bei Zusatz zu einer serumhaltigen Durchleitungsflüssigkeit den systolischen Stillstand hervorrufen, während sie in Salzlösung zum diastolischen Stillstand führen. Bei Gegenwart von Serumbestandteilen wirkt schon eine geringere Konzentration von Strophanthin und Digitoxin so stark ein, wie eine mehrfach höhere Konzentration in einer Salzlösung. Eine gesicherte Deutung für diese Einwirkung des chemischen Milieus auf die Wirksamkeit der Gifte zu geben, ist nach unseren Ver-

suchen noch nicht möglich. Dieselben müßen zu diesem Zwecke noch weiter modifiziert werden. Es sei deshalb nur angedeutet, daß es sich wahrscheinlich nur um eine veränderte Geschwindigkeit des Eindringens der Substanzen einerseits bei Gegenwart und andererseits bei Abwesenheit von Serumbestandteilen handeln kann. Die Durchströmung mit Salzlösungen ohne Blutserum könnte z. B. im Gegensatz zur Durchleitung serumhaltiger Flüssigkeiten eine Kontraktion der ernährenden Spalten des Froschherzens und dadurch eine Verlangsamung des Eindringens der Gifte bedingen. Aber auch die andere Deutung erscheint möglich, daß das Herz unter möglichst normalen Ernährungsbedingungen dem Einfluß der Gifte der Digitalingruppe besser zugänglich ist, so daß kleinere Gaben dann so wirken, wie erst weit größere in Salzlösung. Am wahrscheinlichsten ist es aber, daß die Digitalissubstanzen unter dem Einfluß gewisser Serumbestandteile rascher in das Herz eindringen.

Immerhin ist es auffallend, daß man bei der Injektion in den Lymphsack des Frosches auch bei entsprechender Verringerung der Gaben nur sehr selten dauernden diastolischen Stillstand beobachtet, während er sich beim isolierten Herzen regelmäßig erzielen ließ. Es dürfte dies an der Entgiftung der kleinen Gaben im lebenden Froschkörper liegen; vielleicht hängt es aber auch mit dem übernormalen diastolischen Druck zusammen, dem das am Williams-Apparate arbeitende Herz ausgesetzt ist.

Die tatsächlichsten Ergebnisse der mitgeteilten Versuche lassen sich dahin zusammenfassen, daß an dem am Williamsschen Apparate arbeitenden Temporariaherzen

1. bei der Durchleitung mit Ringerscher oder Kochsalzlösung erst Gaben von 0,5 mg Strophanthin Thoms oder Digitoxin sowie von 0,05 mg Strophanthin Böhringer auf je 50 ccm Durchleitungsflüssigkeit systolischen Stillstand hervorrufen, während schwächere Konzentrationen bei endocardialer Anwendung in ähnlicher Weise zum diastolischen Stillstand führen, wie dies durch Jacobj und Wybauw, Benedicenti u. a. für die exocardiale Anwendung gezeigt wurde.

2. ergibt sich, daß die Gegenwart von etwa $^1/_3$ Kaninchenblut oder Kaninchenblutserum in der Durchleitungsflüssigkeit das Eindringen und dadurch die Wirksamkeit der Digitalissubstanzen derart begünstigt, daß jene kleinen Gaben, die in der Salzlösung diastolisch wirken, nunmehr systolischen Stillstand hervorrufen.

XX.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.
(Direktor: Geheimrat F. Moritz.)

Über eine Methode der Bestimmung der Gesamtblutmenge beim Tier nebst Bemerkungen über die Veränderungen der letzteren bei Hunger und Mast.

Von

Dr. Louis Nelson*) aus Boston.

(Mit 1 Abbildung.)

Die klinische, wie die physiologische und experimentell-pathologische Forschung der letzten Jahre hat die Notwendigkeit einer zuverlässigen und relativ unschwer ausführbaren Methode der Bestimmung der Gesamtblutmenge am Lebenden immer größer erscheinen lassen. Die Begriffe der Plethora und der Oligaemia vera entbehren immer einer sicheren Grundlage; ebenso harren zahlreiche Fragen der Kreislaufs- wie der Stoffwechselphysiologie mangels einer solchen Methode noch ihrer definitiven Entscheidung. Auf verschiedenen Wegen hat man diese Forderung zu erfüllen gesucht; die wohl älteste unter den ernstlich in Betracht kommenden Methoden ist die bekannte von Welker(1) angegebene, von Haidenhain(2) und Gscheidlen(3) verbesserte, welche jedoch nur die Feststellung von Standardzahlen ermöglicht hat; unter diesem Gesichtspunkte ist sie allerdings von bleibendem Wert. Eine Methode, die im oben angedeuteten Sinne verwendbar sein soll, muß an demselben Versuchsobjekte mehrmals ausgeführt werden können; alle späteren Methoden suchen denn auch dieser Forderung Rechnung zu tragen, so die Injektionsmethoden, die Methode der Bestimmung der Blutmenge durch teilweise Sättigung des Hämoglobins mit Kohlenoxyd sowie neuerdings die plethysmographische Methode von Morawitz(4). Eine eingehende kritische Würdigung aller angeführten Verfahren findet sich in der

---

*) Der Verfasser hat die Arbeit vor etwa Jahresfrist abgeschlossen. Die Drucklegung verzögerte sich aus äußeren Gründen. Moritz.

Veröffentlichung des letztgenannten Autors, wir sehen deshalb von einer neuerlichen breiteren Erörterung ab.

Unter allen bisher angewandten Methoden haben sich — wenn wir von der noch nicht nachgeprüften plethysmographischen absehen — die Injektionsmethoden noch am meisten einzubürgern vermocht. In neuester Zeit hat speziell Hoffmann (5) zahlreiche Untersuchungen derart angestellt, daß er isotonische Kochsalzlösungen intravenös injizierte und das Blutkörperchenvolumen vor und nach der Injektion mittels des Hämatokriten bestimmte. Dieser Methode steht allerdings das Bedenken entgegen, daß auch blutisotonische NaCl-lösungen nach den Versuchen von Magnus(6) sehr rasch die Blutbahn verlassen; größere „Stabilität" mußte a priori jener Verdünnungsflüssigkeit zugesprochen werden, die zum Blute die größte Verwandtschaft besitzt, d. i. dem Serum der gleichen Tierart. Ein diesbezüglicher Vorschlag war bereits von Malassez(7) gemacht, aber bisher noch nicht systematisch ausgeführt worden. Theoretisch ist auch dieses Prinzip nicht einwandfrei geblieben, da Decroly und Rousse (8), sowie Ransom (9) auch schwer diffusible Körper, (Antitoxine) rasch in die Lymphe übergehen sahen. Immerhin mußte es des Versuches wert erscheinen, eine auf der Verdünnung des Blutes durch artgleiches Serum beruhende Methode auszuarbeiten.

Auf Veranlassung von Hrn. Geheimrat Prof. Moritz habe ich im Laufe des zurückliegenden Jahres (1907) eine Reihe von Versuchen angestellt, denen das letztangeführte Prinzip zugrunde lag; über die angewendete Methodik und die gewonnenen Resultate sei hier in Kürze berichtet.

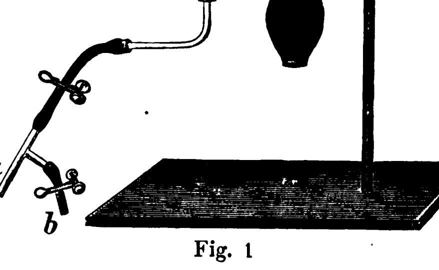


Fig. 1

Methodik.

Mittels des Thoma-Zeißschen Zählapparates wird bei einem Kaninchen die Zahl der roten Blutkörperchen im Ohrvenenblute festgestellt. Hierauf wird in eine Carotis (a in Fig. 1) des Tieres eine T-Kanüle eingebunden und eine bestimmte Menge Blut — meist 18 bis

40 ccm abgelassen (aus b Fig. 1). Durch den anderen Schenkel der Kanüle — die zur Vermeidung von Verstopfung durch Gerinnsel mit Hirudinlösung benetzt ist — wird sofort nach der Blutentnahme eine genau gleiche Menge vorher bereitgestellten Serums injiziert. Die Injektion erfolgte mittels eines einfachen Apparats (s. Fig. 1), der im wesentlichen aus einer kalibrierten Burette, einem Doppelgebläse und einem Ausflußrohr besteht und es ermöglicht, in weit bequemerer Weise als mittels Trichter oder Spritze eine genau abgemessene Serummenge zu injizieren. Die Flüssigkeit in der Burette kann durch einen Warmwassermantel warm gehalten werden. Eine halbe Stunde nach der Injektion wird eine neuerliche Bestimmung der Körperchenzahl im Ohrvenenblute vorgenommen. Das zur Verdünnung verwandte Serum wurde in folgender Weise gewonnen: Einem zweiten Kaninchen wurden ca. 70 bis 80 ccm Blut aus der Carotis steril entnommen und in einem Meßzylinder aufgefangen. Beim Beginn der Gerinnung wird der obere Rand der Blutsäule vorsichtig mit einer ausgeglühten langen Nadel von der Wand des Gefäßes abgelöst, das letztere für 12 Stunden in den Eisschrank gestellt, hierauf das überstehende Serum abpipettiert und solange zentrifugiert bis es völlig klar ist (meist in 3 bis 4 Stunden). Diese Methodik hat sich uns mehr bewährt als etwa aus dem defibrinierten Blut durch Absitzenlassen oder Zentrifugieren das Serum zu gewinnen. Man bekommt es in dieser Weise kaum hämoglobinfrei und wir befürchteten deshalb Gerinnungen in dem Tier. Durch eine einfache Rechnung läßt sich sodann die Gesamtblutmenge ermitteln, nach der Formel:

$$v = \frac{a \cdot c}{a - b}$$

wobei v das gesuchte Gesamtvolumen, a die vor, b die nach dem Versuche festgestellte Blutkörperchenzahl und c die Menge des entnommenen Blutes bezw. des injizierten Serums bedeutet.

Die bei meinen Versuchen erhaltenen Resultate sind hier in tabellarischer Form zusammengestellt:

	Datum	Tageszeit	Gewicht des Kaninchens g	Menge des entnommenen durch Serum ersetzten Bluts	Zählung		Berechnete Blutmenge	% des Körpergewichts
					1 Stunde vorher	1/2 Stunde nachher		
1.	28. 10. 07	5h 45′ p. m.	1970	19 ccm	4 956 250	4 028 250	101,46 ccm	5,02
2.	30. 10. 07	5h 00′ =	2320	22 =	5 103 000	4 172 500	120,56 =	5,15
3.	6. 11. 07	5h 30′ =	2200	26 =	5 056 250	4 065 500	130,00 =	5,90
4.	9. 11. 07	4h 30′ =	2600	22 =	5 393 750	4 428 000	123,87 =	4,76
5.	*14. 11. 07	5h 00′ =	2630	18 =	5 187 500	4 596 750	158,04 =	6,00*
6.	*20. 11. 07	4h 20′ =	2370	26 =	5 165 500	4 237 500	144,56 =	6,09*
7.	27. 11. 07	4h 30′ =	2650	40 =	5 056 250	3 729 500	152,40 =	5,75
8.	29. 11. 07	4h 25′ =	2800	31 =	5 267 000	4 171 750	149,07 =	5,32
9.	31. 1. 08	3h 30′ =	1860	25 =	4 570 250	3 548 250	111,75 =	6,00
10.	10. 3. 08	3h 35′ =	2250	40 =	4 715 500	3 318 750	134,80 =	5,99
11.	12. 3. 08	3h 35′ =	1980	29 =	5 012 500	3 762 500	116,29 =	5,82

Nach den mit der Welkerschen Methode angeführten Bestimmungen der Blutmenge bei Kaninchen schwankt diese zwischen 4,5 bis 6,7 Proz. des Körpergewichts (zit. nach Herrmann, Handb. der Physiol.); die mit neuerer Methode gewonnenen Zahlen variieren in derselben Breite. Um direkte Vergleichwerte zu erzielen haben wir bei zwei Tieren (Versuch 10 und 11) unmittelbar an unseren Versuch die Welkersche Bestimmung angeschlossen. Im ersten Falle fanden wir nach Welker eine Gesamtblutmenge von 5,39 Proz. im zweiten eine solche von 6,06 Proz. des Körpergewichts, also verhältnismäßig unerhebliche Differenzen gegenüber unseren ersten Resultaten (5,99 Proz. resp. 5,82 Proz.). Bei einem Versuchstiere haben wir die Blutmenge zweimal nach unserer Methode bestimmt (Versuch 5 und 6); hier ergab sich eine außerordentlich gute Übereinstimmung (6,00 und 6,09 Proz.).

Die Brauchbarkeit der Methode erscheint uns damit erwiesen; auch ist ihre Technik keineswegs besonders schwierig. Wir sind nunmehr darangegangen, mit ihrer Hilfe die Frage nach dem Einflusse von Hunger und Mast auf die Gesamtblutmenge zu beantworten. Bekanntlich haben Moritz und sein Schüler Schieffer (10) eine deutliche Vergrößerung des Herzens bei Mast, eine Verkleinerung desselben nach längerem Hungern orthodiagrahpisch feststellen können und es mußte von Interesse sein, festzustellen inwieweit diese Zu- bezw. Abnahme des Herzvolums etwa auf Rechnung von mit der Veränderung des Körpergewichts gleichsinnigen Schwankungen der Gesamtblutmenge zu setzen war.

Wenngleich unsere Versuche nach dieser Richtung noch wenig zahlreich sind, wollen wir hier doch in Kürze über sie berichten:

Hündin I.

Zustand	Gewicht g	Rote Blutkörperchen	Blutmenge ccm	Prozent des Körpergewichts
Normal	5900	5 167 250	397,6	6,73
Nach Hungern	4700	6 123 250	372,0	7,91
Nach längerem Hungern	4060	5 967 000	324,8	8,00
Nach Mästung	6800	6 931 250	486,5	7,15

Hündin II.

Zustand	Gewicht g	Rote Blutkörperchen	Blutmenge ccm	Prozent
Normal	8600	5 945 250	579,6	6,73
Nach Hungern	7000	6 243 000	565,11	8,07
Nach Mästung	9300	7 602 000	570,0	6,12
Nach längerer Mästung	10200	7 307 750	655,2	6,42

Aus diesen beiden Tabellen geht übereinstimmend hervor, daß die Gesamtblutmenge in der Tat in naher Beziehung zum Ernährungszustande steht; die Änderung beider geht aber wenn auch gleichmäßig, so doch nicht genau proportional zu einander. Die Blutmenge nimmt im Hunger in geringerem Maße ab als das Körpergewicht. In den Mastversuchen haben wir allerdings einmal eine über das Maß des Gewichtsansatzes hinausgehende Blutvermehrung feststellen können; im zweiten Versuche dagegen hielt die letztere mit der ersteren nicht völlig gleichen Schritt. Doch erhöhte sich auch hier nach längerer Mast die prozentische Quote. Wie weit es sich hier um ein gesetzmäßiges Verhalten handelt, muß durch weitere Versuche entschieden werden. Über Veränderungen der Blutmenge im Sinne der Veränderungen des Ernährungszustandes liegen auch von Schieffer schon einige Beobachtungen (nach der Welkerschen Methode) vor. Die Frage nach der Ursache der Veränderung der Herzgröße bei Hunger und Mast ist damit aber noch nicht endgültig beantwortet. Es müssen hierüber noch weitere Untersuchungen von verschiedenen Richtungen her gemacht werden.

Literatur.

1) Welker, Prager Vierteljahrsschr. 1854. Bd. IV und Ztschr. f. ration. Med. 1858, Bd. IV.

2) Heidenhain, Disquis. de sanguinis quantitate. Halle 1857 und Arch. f. physiol. Heilkunde 1857, Bd. I.

3) Gscheidlen, Unters. aus d. physiol. Laboratorium Würzburg, Bd. II. Leipzig 1869.

4) Morawitz, Sammlung klin. Vorträge, N.F. No. 462.

5) Hoffmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 54 und Korr.-Bl. für Schweizer Ärzte 1907 No. 4 u. 5.

6) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 44.

7) Malassez, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1874, série 2, t. I et 1875, série 2, t. II.

8) Decroly et Rousse, Arch. internat. de pharmakolog. et de therapeut 1900, t. VIII, 2, 3.

9) Ransom, Ztschr. f. physiol. Chemie 1900, Bd. 29.

10) Schieffer, D. Arch. f. klin. Med. H. 1 u. 2.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Pharmakologische Untersuchungen über Tetrahydronaphthylamin [1]).

Von

Dr. Jonescu, Bukarest.

(Mit 5 Kurven im Text.)

Es gibt wie wir wissen eine kleine Zahl von Giften, deren Wirkung im tierischen Körper sich vorwiegend oder ganz ausschließlich an bestimmten Organsystemen in charakteristischer und an allen homologen Punkten dieser Systeme in gleichsinniger Weise äußern; sodaß sie geradezu als Reagentien auf Elemente solcher Systeme verwertet werden können: es braucht nur an die curareartigen Gifte einerseits, an die „autonomen" und die „sympathischen" Gifte andererseits erinnert zu werden. Zu der letztgenannten Gruppe, deren typischer Repräsentant das Adrenalin ist, scheint einigen bereits festgestellten Tatsachen zufolge auch das β-Tetrahydronaphthylamin zuzugehören; systematisch ist dies aber bisher nicht untersucht worden, und ich habe mich deshalb dieser Aufgabe unterzogen.

Stern hat als erster die Wirkungen des Tetrahydronaphthylamins studiert. Es ging aus seinen Untersuchungen hervor, daß diese Substanz Pupillenerweiterung, Kontraktion der Ohrgefäße, Erweiterung der Lidspalte, Hervortreten des Augapfels herbeiführt, alles Erscheinungen, welche als Folge einer Reizung des Halssympathikus zu deuten sind und von Stern auch so gedeutet wurden.

Inwieweit auch die übrigen Innervationsgebiete des Sympathikus von β-Tetrahydronaphthylamin beeinflußt werden, bildet den Gegenstand der nachfolgenden Untersuchung.

---

1) Eine vorläufige Mitteilung darüber ist bereits in „Revista Sciintelor Medicale" 1908 (rumänisch) erschienen.

Zu meinen Versuchen diente das käufliche, durch Entfärben mit Blutkohle und Umkrystallisieren gereinigte salzsaure Salz der Base.

Den Angaben Sterns über die allgemeinen, ohne weiteres erkennbaren Vergiftungserscheinungen habe ich nichts Wesentliches hinzuzufügen, ich habe sie sämtlich bestätigt gefunden. Mein Augenmerk richtete sich im besonderen auf die Beeinflussung der cranial- bezw. sacral-autonomen, sowie der sympathischen Innervation.

I. Wirkung auf das craniale und sacrale autonome System.

Ich habe den Herz- und Darmvagus, die Chordainnervation der Speicheldrüse und die autonome Innervation der Harnblase untersucht.

Die intravenöse Injektion des Giftes rief an dezerebrierten Tieren keine Speichelsekretion und auch keine Kontraktion der Harnblase hervor, zeigte sich also ohne nachweisbaren Einfluß auf die Chorda und auf den N. pelvicus.

Dagegen verursachte sie eine vorübergehende Verlangsamung des Pulses mit Blutdrucksenkung sowie auch kräftige Kontraktionen des Dünndarmes. Beide Erscheinungen blieben nach vorgängiger Durchtrennung der Halsvagi aus, waren also durch Erregung der Vaguszentren in der Medulla oblongata bedingt.

Eine periphere Wirkung auf die autonom innervierten Organe kommt unserer Substanz demnach nicht zu.

II. Wirkung auf das sympathische System im engeren Sinne.

1. Wirkung auf die Pupille. Tetrahydronaphthylamin wirkt sowohl nach Einträufelung ins Auge, wie nach subkutaner oder intravenöser Injektion pupillenerweiternd. Diese Erweiterung kann nicht durch Ausschaltung oder Lähmung des Oculomotoriusapparates bedingt sein; denn die durch Tetrahydronaphthylamin so stark als möglich erweiterte Pupille läßt sich durch Lichteinfall reflektorisch verengern. Auch ist die Erweiterung nicht eine maximale, kann vielmehr immer durch Atropin noch gesteigert werden. Es kann sich demnach nur um eine Beeinflussung der sympathischen Apparate handeln. Da bei örtlicher Einwirkung die Pupillenerweiterung nicht so stark ausfällt wie bei der Allgemeinvergiftung durch subkutane Injektion, so hat Stern angenommen, daß das Tetrahydronaphthylamin sowohl zentral im Rückenmarke wie peripher am sympathischen Endapparat angreift.

Zur weiteren Klärung der Frage nach dem Anteil der peripheren und zentralen Apparate an dieser Mydriasis habe ich die Exstirpa-

tion des Ganglion cervicale superius bei der Katze (unter aseptischen Kautelen) vorgenommen — es ergab sich, daß noch immer die intravenöse Injektion pupillenerweiternd wirkte, jedoch viel schwächer an der operierten Seite als an der normalen, während bei der lokalen Applikation die Erweiterung der Pupillen auf beiden Seiten gleich ist. Somit wird Sterns Schlußfolgeruug bestätigt.

2. Wirkung auf die Blutgefäße. Stern (loc. cit.) hat beim Kaninchen eine Verengerung der Ohrgefäße beobachtet. Die Frage nach der Kontraktion der übrigen Hautgefäße hat er unentschieden gelassen: sie war aber nach den Ergebnissen der von ihm ausgeführten Temperaturmessung unwahrscheinlich. Andere Gefäßgebiete wurden gleichfalls nicht untersucht.

Um den Anteil der zentralen und der peripheren Apparate an dem Zustandekommen der Kontraktion der Ohrgefäße zu ermitteln, hat Stern die Substanz nach Entnerven eines Ohres subkutan injiziert. Es zeigte sich, daß die Verengerung der Gefäße des entnervten Ohres weit hinter jener der intakten Seite zurückblieb.

Daraus schloß Stern, daß auch hier die Wirkung des β-Tetrahydronaphthylamin sowohl zentral als auch peripher erfolgt.

Gelegentlich einer Untersuchung über die Gefäßweite ändernde Mittel hat Pick (2) auch das Tetrahydronaphthylamin untersucht. Pick durchschnitt, nachdem durch Tetrahydronaphthylamin eine intensive Konstriktion der Beingefäße eingetreten war, noch während des Bestehens dieser Konstriktion den Ischiadicus und fand nach diesem Eingriffe eine geringere Zunahme der Blutdurchströmung des Beines als ohne vorherige Applikation dieser Substanz. Die Menge des aus den Venen ausströmenden Blutes war zwar gegen die unmittelbar vorher erfolgte etwas vermehrt, blieb jedoch hinter der vor der Vergiftung erhaltenen Menge noch bedeutend zurück. Daraus schloß Pick, daß die durch Tetrahydronaphthylamin bedingte Gefäßverengerung nicht zentralen, sondern peripheren Ursprungs sei.

Bei näherer Betrachtung gestattet aber Picks Versuchsanordnung keinen sicheren Schluß auf eine Nichtbeteiligung der zentralen Apparate an der Gefäßkonstriktion.

Eigene Versuche.

1. Die Gefäße des Splanchnicusgebietes.

Es wurde zunächst das Verhalten des Splanchnicusgebietes untersucht mit Rücksicht auf eine mögliche Erklärung des Mechanismus der von Stern beobachteten Blutdrucksteigerung nach Tetrahydro-

naphthylamin. Erfahrungsgemäß wird eine durch Vasokonstriktion herbeigeführte Blutdrucksteigerung im wesentlichen durch Konstriktion der Gefäße des Splanchnicusgebietes bedingt.

α) Dünndarmgefäße. Die Versuche wurden an Katzen mit Hilfe der onkometrischen Methode ausgeführt. Ich verfüge über sechs derartige Versuche. Als Beispiel sei hier Kurve und Protokoll des Versuches 12 wiedergegeben. (Fig. 1.)

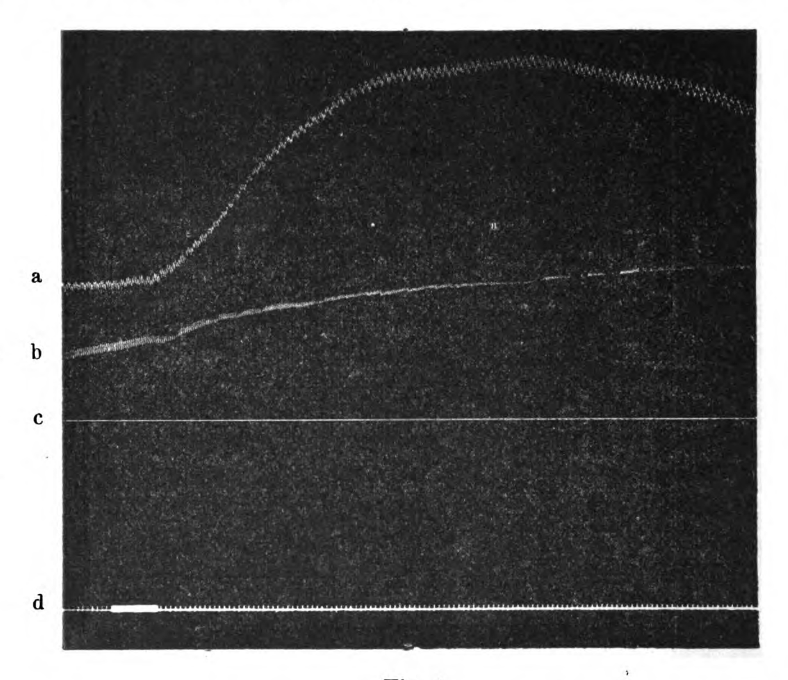


Fig. 1.
a Blutdruck; b Darmvolumen; c Abscisse des Blutdrucks; d Zeit in Sek.

Versuch Nr. 12. 8. 3. 1907.
Katze 2 kg schwer. Äthernarkose. Künstliche Atmung. Eine Dünndarmschlinge wird in das Onkometer eingelegt.

Eingriff	Blutdruck	Beobachtung
normal	64	
0,003 T intravenös	190	Konstriktion der Dünndarmgefäße.

Diese Kurve verlangt gewisse Erläuterungen: Man sieht zunächst wie mit der Steigerung des Blutdruckes die Onkometerkurve des Darmes etwas ansteigt. Gleichzeitig sind die Pulse des Darmes

verkleinert, während die Herzpulse es nicht sind. Aus der Verkleirung der Darmpulse ist zu schließen, daß die Darmgefäße verengert worden sind.

Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, daß das Darmvolum zwar ein wenig, aber keineswegs im Verhältnis zur Blutdrucksteigerung anstieg, was bei einer rein passiven Ausdehnung, veranlaßt durch Einströmen des Blutes unter erhöhtem Druck in die unveränderten Darmgefäße zu erwarten war.

So aber ist zu schließen, daß zwar die Muskulatur der Darmgefäße sich anspannt, aber nicht so stark, wie die der anderen Blutgefäße, so daß die Darmarterien passiv nur wenig, aber doch erkennbar gedehnt werden.

Darnach ist die Konstriktion der Splanchnicusgefäße sicher nicht die Hauptursache der Blutdrucksteigerung.

Um zu entscheiden, ob die gefäßkontrahierende Wirkung auf Reizung der zentralen oder der peripheren oder der beiden Apparate beruht, wurden die onkometrischen Versuche nach beiderseitiger Splanchnicusdurchschneidung wiederholt.

Als Beispiel gebe ich hier das Protokoll und die onkometrische Kurve des Versuches 22 wieder. (Fig. 2.)

Versuch 22. 18. 6. 07.

Katze 2500 g. Äther. Künstliche Atmung.

Eingriff	Blutdruck	Beobachtung
normal	12	
Beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung	64	
Reizung eines peripheren Stumpfes des durchschnittenen Splanchnicus	88	
Ein Stück Darm wird ins Onkometer gelegt.		
0,0025 g Tetrahydronaphthylamin	170	Minimale Kontraktion der Darmgefäße.

Man sieht, aus der Verkleinerung des Darmpulses und aus dem Ausbleiben einer Volumzunahme des Darmes, daß auch hier eine Gefäßkonstriktion im Darme eingetreten ist, daß also die Gefäßkonstriktion nicht ausschließlich zentraler Natur ist.

β) Wirkung auf die Nierengefäße, erschlossen

1. aus dem Verhalten der Diurese. Nach Einführung einer in der Mitte geteilten Blasenkanüle wurden die ausfließenden Harntropfen jedes Ureters getrennt am Kymographion registriert.

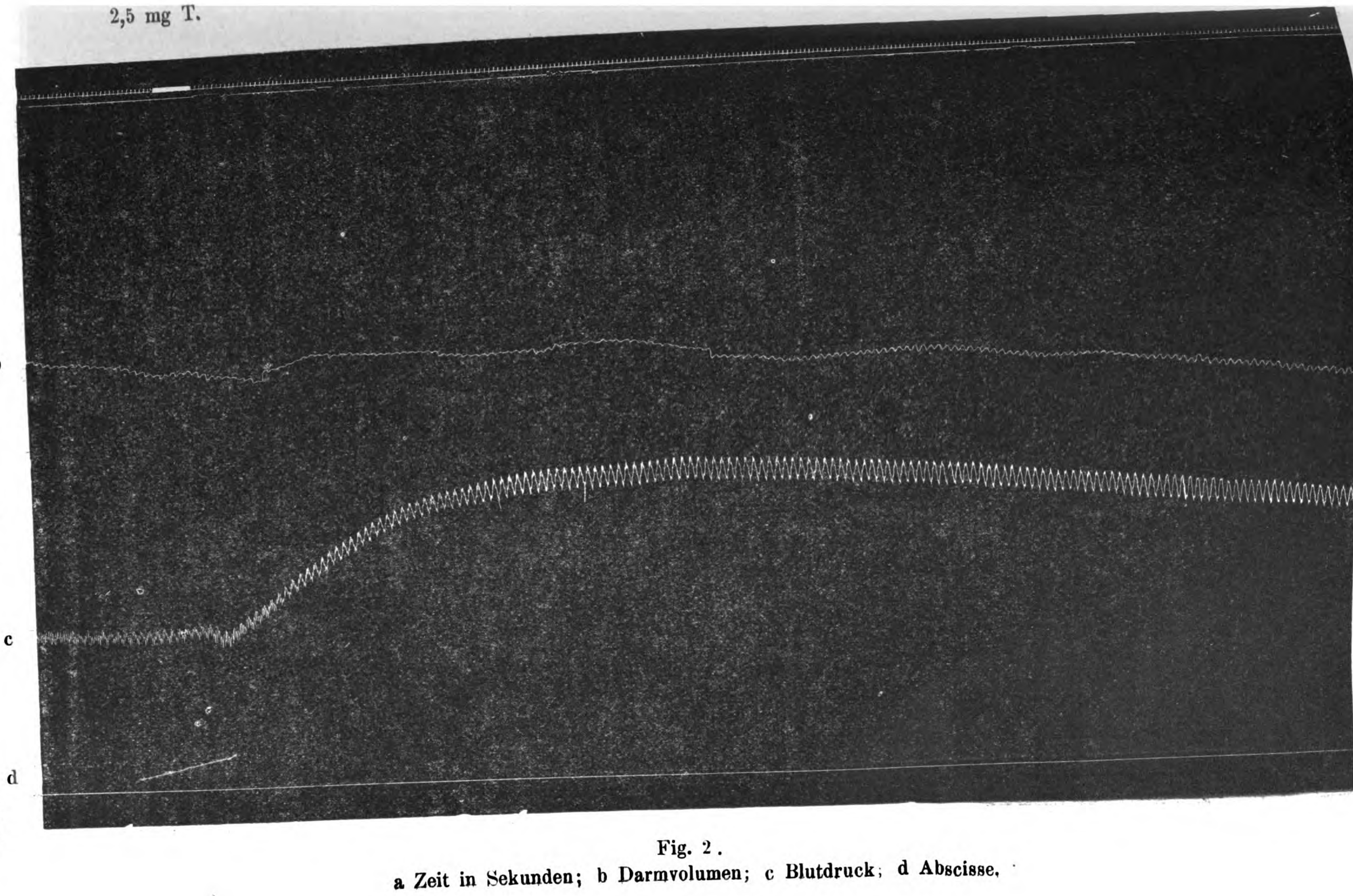


Fig. 2.

a Zeit in Sekunden; b Darmvolumen; c Blutdruck; d Abscisse.

Versuch 18. 15. 3. 07.
Kaninchen 1700 g, 1 g Urethan pro Kilo, künstliche Atmung.

Zeit	Eingriff	Blutdruck	Harnsekretion
11 Uhr 5 Min.	—	42	ca. alle 20″ 1 Tropfen
11 " 25 "	0,002 T.	70	während 60″ kein Harn, dann wieder alle 20″ je 1 Tropfen
11 " 34 "	0,002 T.	60	Harnsekretion bleibt durch 85″ aus
11 " 40 "	0,003 T.	64	Harnsekretion bleibt durch 96″ aus

Alle anderen Versuche sind gleichsinnig ausgefallen. Sofort nach Injektion der Substanz sistiert die Harnsekretion durch 1—1½ Minuten, dann tritt die Sekretion von neuem auf, um allmählich die frühere Größe zu erreichen. Wenn man die Niere auf einer Seite entnervt, so beobachtet man genau dasselbe Verhalten der Diurese, so daß auch die Konstriktion der Nierengefäße mindestens teilweise peripherer Natur ist.

Daß das Versiegen der Harnsekretion Folge der Wirkung des Tetrahydronaphthylamin auf die Nierengefäße ist, geht

2. aus folgenden Versuchen hervor:

Intravenöse Injektion von T. verkleinert das (onkometrisch) ge messene Volumen der Niere. Hat man aber die zur Niere führenden Nerven durchrissen und die makroskopisch unsichtbaren Nervenfäserchen durch Betupfen der Nierengefäße mit Phenol zerstört, so bleibt die Verkleinerung des Nierenvolums aus.

In diesem einen Falle ist also eine periphere Beeinflussung der Weite der Nierengefäße durch T nicht erkennbar.

2. Wirkung auf die Haut- und Muskelgefäße, untersucht an den hinteren Extremitäten.

Das Onkometer reichte in allen Versuchen etwa bis in die Gegend des Kniegelenkes. Als Beispiel gebe ich das Protokoll des Versuches 6.

Versuch 6. 15. II. 1907. Hund 9500 g, Narkose: Morphium 0,007 g pro Kilo, später Äther. Künstliche Atmung. Nach 0,005 g T. Blutdruck 154. Starke Abnahme des Beinvolumes. Nach einiger Zeit werden wiederum 0,005 g T. injiziert, es tritt wieder Kontraktion der Beingefäße ein. Blutdruck 192. Fig. 3.

Um zu entscheiden, ob die Wirkung zentraler oder peripherer Natur sei, wurden die Versuche nach Entnerven des Beines wiederholt.

Versuch 8. 16. III. 1908. Hund 9 Kilo. Morphium 0,01 g pro Kilo, künstliche Atmung.

Das linke Bein wird durch Durchschneidung des Cruralis und des Ischiadicus entnervt und dann ins Onkometer eingelegt, derart, daß das Onkometer nur die Pfote und den Unterschenkel umfaßte.

Nach 0,01 g T. Abnahme des Beinvolums. Fig. 4.

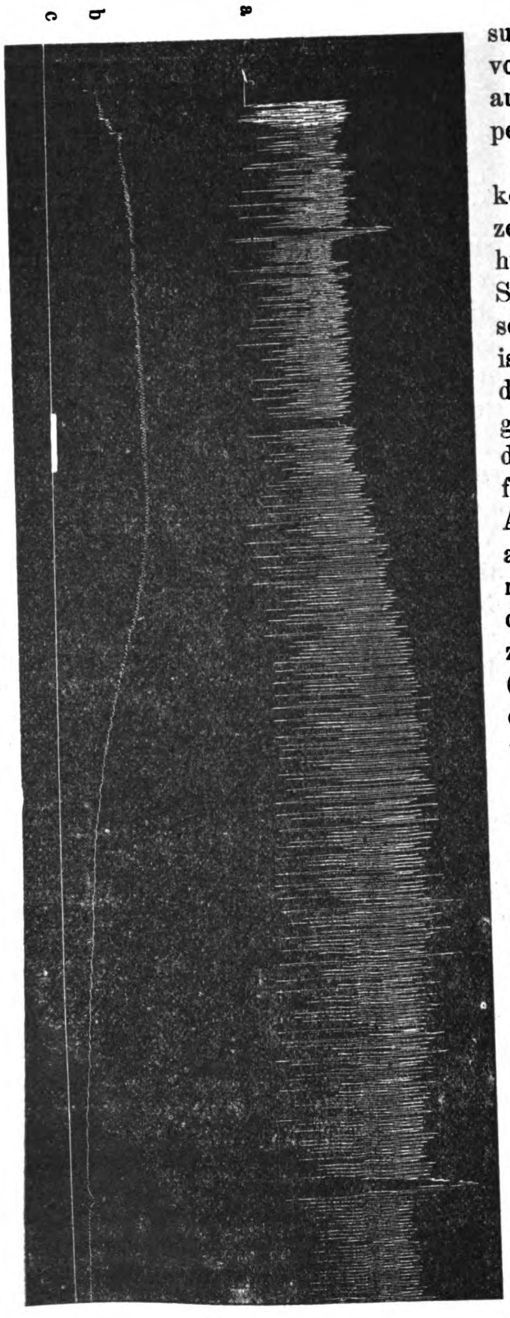


Fig. 3.
a Blutdruck; b Beinvolumen; c Abscisse des Blutdrucks.

Aus all diesen Versuchen geht sicher hervor, daß die Wirkung auf die Gefäße durch peripheren Angriff der Substanz zustande kommt. Ob auch eine zentrale Wirkung sich hinzuaddiert, kann mit Sicherheit nicht entschieden werden. Es ist aber die Affinität des T. zu den Hautgefäßen größer als zu den Splanchnicusgefäßen (Gegensatz zu Adrenalin). Wir dürfen aber diese Möglichkeit nicht außer acht lassen, da uns anderweitige zentrale Wirkungen (Nierengefäße, Vagus) des T. bekannt geworden sind.

Die Wirkung auf den Blutdruck ist abhängig von der Größe der Dose. 0,5 bis 1,5 mg pro Kilo Körpergewicht sind bei intravenöser Applikation die wirksamsten Mengen.

Vorgängige Dezerebration hindert das Zustandekommen der Blutdrucksteigerung nicht, schwächt sie aber.

Einmal wurde bei einem dezerebrierten 5 kg schweren Hunde nach 5 mg T. eine

Blutdrucksteigerung von 64 mm auf 100 mm (also um ca. 56 Proz. beobachtet.

Ebenso lassen sich in Morphium-, Äther- und Urethannarkose mit T. beträchtliche Blutdrucksteigerungen herbeiführen; beträchtlichere als nach Enthirnung.

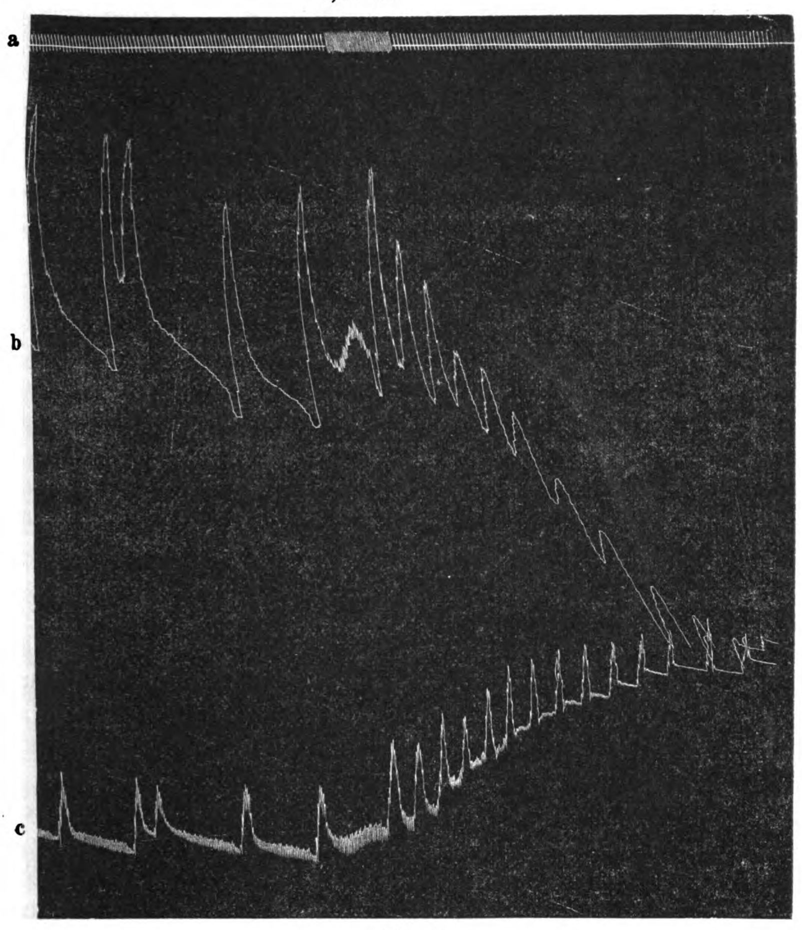


Fig. 4.
a Zeit in Sekunden; b Beinvolumen; c Blutdruck (124 mm Hg vor T.) Die großen Schwankungen des Beinvolumens erklären sich durch den verminderten Gefäßtonus am entnervten Bein.

So wurde z. B. bei einem 8 kg schweren Hunde nach 0,005 T. eine Blutdrucksteigerung von 118 auf 200 mm Hg oder um 69 Proz. beobachtet.

Beim Kaninchen fällt die Blutdrucksteigerung viel geringer aus als beim Hunde (Maximum 28 Proz.).

Die Blutdrucksteigerung erreicht schon einige Sekunden nach der Injektion ihr Maximum; die Anstiegskurve verläuft weniger steil als bei Adrenalininjektion. Der Blutdruck bleibt sodann einige Minuten hoch und geht nachher wieder zur Norm zurück.

Nach einer zweiten Injektion der gleichen oder einer größeren Dosis ist die Blutdrucksteigerung viel kleiner oder bleibt vollständig aus.

Eine Erklärung für dieses merkwürdige durchaus regelmäßige Verhalten kann ich nicht geben.

Nach mittleren Dosen (ca. 2 bis 4 mg) pro Kilo Tier kommt die Blutdrucksteigerung erst nach einer vorübergehenden Senkung zustande und ist in der Regel nicht so groß als nach den oben angegebenen kleinen Dosen.

Injiziert man Dosen, welche 5 mg pro Kilo überschreiten, so bleibt die Blutdrucksteigerung vollständig aus. Das Herz bleibt intakt. Die Herzarbeit wird auch durch große Dosen (wiederholte Injektionen von 10 bis 18 mg) bei Katzen nicht im geringsten geschädigt.

Die Blutdrucksteigerung ist im wesentlichen der allgemeinen Gefäßkonstriktion, insbesondere jener der Haut und Muskeln, wie aus den oben angeführten Versuchen hervorgeht, zuzuschreiben.

3. Wirkung auf die sympathisch innervierten Muskeln.

Schon Stern hat die Erweiterung der Lidspalte und den Exophthalmus als Folge einer Erregung der im oberen Augenlide und in der Fissura orbitalis inferior gelegenen glatten Muskelfasern gedeutet. Beide Wirkungen sind, wie er bemerkt, nur bei intaktem Halssympathicus deutlich zu bekommen.

Ich habe weiteres die Wirkung der Substanz auf die Darmmuskulatur und auf den Musculus retractor penis untersucht.

α) Wirkung auf die Darmmuskulatur. Es wurde die Wirkung sowohl auf die dem Tiere entnommene isolierte Darmschlinge, wie auch auf den Darm „in situ“ nach intravenöser Injektion untersucht. Was die ersten Versuche anbetrifft, so wurde sofort nach dem Töten des Tieres (Katze) ein Teil des Dünndarmes in 500 ccm körperwarmer Ringerscher Lösung unter Sauerstoffzufuhr suspendiert und die Darmbewegungen beobachtet. Der Darm zeigt dabei bei gut erhaltenem Tonus die bekannten, langsam verlaufenden Pendelbewegungen, sowie peristaltische Wellen. Es wurde nun zu diesem Flüssig-

keitsquantum von 500 ccm 1 ccm einer 1 prozentigen Tetrahydronaphthylaminlösung zugesetzt. Kurz darauf zeigen sowohl die Pendelbewegungen wie die peristaltischen Wellen einen immer langsamer werdenden Rhythmus, der Tonus des Darmes läßt nach; nach einigen Minuten hören die Darmbewegungen auf, und das Darmrohr ist vollkommen erschlafft.

In anderen Experimenten wurde zuerst durch 5 ccm einer 1 proz. Physostigminlösung auf 500 ccm Ringerscher Flüssigkeit der Darm in einen leichten Erregungszustand mit vermehrtem Tonus versetzt. Nach weiterem Hinzufügen der T.-Dosis (0,01 g) hörten wieder die Darmbewegungen auf, und der Darm erschlaffte. Wenn nun aber zu diesem ruhigen, schlaffen Darm neuerlich Physostigmin zugegeben wurde, so traten die Bewegungen wieder auf, um nach 2 ccm einer 1 proz. T.-Lösung abermals zu verschwinden.

Ganz anders verliefen die Experimente mit dem Darm „in situ". Zu diesen Versuchen dienten ebenfalls Katzen. Die Tiere wurden nach Dezerebrierung unter künstlichem Atmen in eine Blechwanne, welche mit körperwarmer Ringerscher Flüssigkeit gefüllt war, eingesenkt. Sofort wurde unter peinlicher Vermeidung von Blutverlusten der Bauch geöffnet und die Darmbewegungen beobachtet. Nach intravenöser Injektion von 2 mg T. gerät der Darm in starke Erregung. Der Tonus steigt und die peristaltischen Bewegungen werden sehr intensiv. Nach weiteren 2 mg zeigt der Darm einen sehr starken Kontraktionszustand. Die Kontraktion betrifft die beiden Muskelschichten, weil der Darm sich beinahe bis zum Verschwinden des Lumens verengt und verkürzt; er bietet stellenweise tiefe Einschnürungen, und bei Berührung fühlt man den Darm sehr steif. In diesem starken Kontraktionszustande hören die Bewegungen fast vollkommen auf. Diese Wirkung ist durchaus vergleichbar mit der Physostigmin- oder Pilokarpinwirkung, wie nachträgliche Phys.-Injektion zeigte.

Es geht daraus hervor, daß Tetrahydronaphthylamin auf den isolierten Darm lähmend, auf den intakten Darm aber erregend wirkt. Dieses Verhalten weist auf eine beim intakten Tiere erfolgende Vaguserregung hin. Um diese zu prüfen wurde der Versuch am atropinisierten Tiere wiederholt.

Als jetzt T. injiziert wurde, blieb die oben beschriebene Erregungswirkung aus. Die Vaguswirkung ist zentraler Natur: sie kommt nach doppelter Vagotomie nicht mehr zustande oder hört sofort auf, wenn man auf der Höhe der Wirkung beide Vagi durchschneidet.

β) Wirkung auf den M. retractor penis. Das periphere Ende des freipräparierten Muskels wurde mit einem Hebel verbunden

und seine Bewegungen zugleich mit dem Blutdrucke graphisch registriert.

Versuch Nr. 32. Hund 9 Kilo. Dezerebrierung, Injektion von 0,01 T. intravenös.

Nach einer kurzen Latenz verkürzt sich der Muskel deutlich. Fig. 5.

0,01 g T

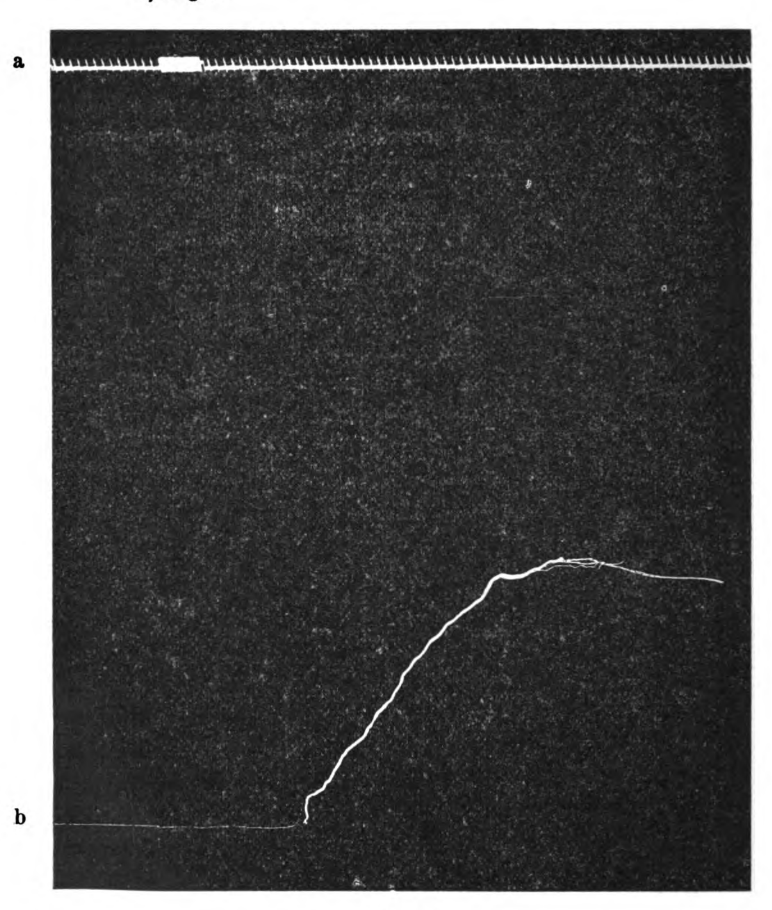


Fig. 5.
a Zeit in Sekunden; b M. retraktor Penis.

4. Wirkung auf die Drüsen.

Es wurde bei der Katze die Wirkung des Tetrahydronaphthylamins auf die Speichelsekretion untersucht. Es wurde eine Kanüle

in den Ausführungsgang der Submaxillardrüse eingebunden. Intravenöse Injektion von T. bleibt vollkommen wirkungslos.

Chorda- und Sympathicusreizung waren aber von normaler Speichelsekretion gefolgt.

Danach hat Tetrahydronaphthylamin keinen Einfluß auf die Speichelsekretion, auch nicht auf die vom Sympathicus beherrschte.

5. Glykosurie.

Es wurde weiter untersucht, ob man nach Analogie mit Adrenalin durch Tetrahydronaphthylamin Glykosurie erzeugen könnte. Es ließ sich aber weder bei subkutaner noch bei intravenöser Injektion Glykosurie erzielen.

Der negative Ausfall dieser letzten Versuche, nämlich das Nichtbeeinflussen der Speichelsekretion und die Abwesenheit von Glykosurie zeigen, daß die Substanz keine allgemeine Wirkung auf alle sympathischen Förderungsnerven ausübt, sondern nur auf diejenigen Fasern, welche die glatte Muskulatur versorgen.

Fassen wir jetzt die erzielten Resultate auf das gesamte autonome System zusammen, so können wir folgende tabellarische Übersicht aufstellen:

Die Wirkung des Tetrahydronaphthylamin äußert sich also wie folgt:

I. Autonomes System.

Abgesehen von einer zentralen Vaguserregung keinerlei Wirkung.

II. Sympathisches System.

Die Wirkungen auf die sympathischen Nerven sind fast immer zugleich zentral und peripher.

A. Förderungsnerven.

1. Pupille: Mydriasis.
2. Blutgefäße:
   a) Extremitäten: starke Konstriktion.
   b) Splanchnicusgebiet: mäßige Konstriktion.
3. Glatte Muskelfasern:
   a) Konstriktion des M. tarsalis und der übrigen glatten Muskeln in der Orbita.
   b) Kontraktion des M. retractor penis.
4. Drüsen: negativ.

B. Hemmungsnerven: Erschlaffung des Dünndarms.

Daraus geht hervor, daß das Tetrahydronaphthylamin das Vaguszentrum erregt und ferner zentral und peripher auf sympathisch innervierte glatte Muskelfasern erregend wirkt. Diese sind der Mehrzahl nach solche, die fördernde sympathische Impulse erhalten (Ausnahme: Darmmuskulatur).

Die Wirkung des Tetrahydronaphthylamin ist demnach nicht analog der des Adrenalin, was auch aus dem oben beschriebenen Verhalten gegenüber den Gefäßen hervorgeht (starke Wirkung auf die Extremitätengefäße, schwache auf das Splanchnicusgebiet).

Es besteht vielmehr, soweit die zentrale Wirkung in Frage kommt, eine entschiedene Analogie mit dem Wärmestich. Ähnlich wie beim Wärmestich trifft man nach T.-Darreichung: Kontraktion der Hautgefäße und Temperatursteigerung.

Diese Temperatursteigerung läßt sich stets durch Antipyrin rückgängig machen, resp. durch vorhergehende Antipyrininjektion völlig verhindern.

Da Antipyrin aber jedes Fieber zu verhindern vermag, erscheinen Versuche mit einem sicher zentral wirkenden Mittel wie Morphium beweisender. Und in der Tat bleibt nach gleichzeitiger Verabreichung von mittleren Morphiumdosen, die nach Gottlieb (3) eine ausgesprochene temperaturherabsetzende Wirkung haben, das T.-Fieber nahezu aus.

Daraus kann geschlossen werden, daß der größte Anteil an der durch T. hervorgerufenen Temperatursteigerung ebenso wie beim Wärmestich auf Erregung des Wärmeregulationszentrums beruht.

Versuch Nr. 23. 4. 7. 1907. Weibl. Kaninchen, 1900 g.

Zeit	Eingriff	Temperatur (in recto)
5 Uhr 20 Min.	—	38.9
5 „ 22 „	0,05 T. subkutan	—
5 „ 30 „	—	39.3
5 „ 45 „	—	39.7
6 „ — „	—	40.5
6 „ 20 „	—	41.1
6 „ 43 „	—	41.6
6 „ 46 „	0,05 Antipyrin subkutan	—
7 „ — „	—	41.6
7 „ 15 „	—	41.3
7 „ 45 „	—	40.1
9 „ 15 „	—	39.7

Versuch 24. 9. 11. 1908. Kaninchen 1700 g.

Zeit	Eingriff	Temperatur (in recto)
3 Uhr 45 Min.	—	39.6
4 " — "	0,5 g subkutan	—
	+ 0.1 Morph. hydr.	39.4 (leichte Parese)
4 " 22 "	—	39.4 (Bulbi protrudirt. Pupille sehr weit. Ohren u. Extremitäten kalt. Puls: 244.)
4 " 45 "	—	
5 " 10 "	—	40.2
5 " 32 "	—	40.1
6 " 08 "	—	39.8
7 " 10 "	—	37.4

Literatur.

1) Stern, Über die Wirkung der Hydronaphthylamine auf den tierischen Organismus. Virchows Archiv 115, 14, 1889.

2) Pick, Über die Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefäßweite ändernde Mittel. Arch. für exp. Path. und Pharm. 42. 399, 1899.

3) Gottlieb, Wirkungsweise temperaturherabsetzender Mittel. Arch. für exp. Path. und Pharm. 26, 425.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere.

Von

Dr. Hermann Friedrich Grünwald.

Wenn bei einem Tiere, dessen Harn chloridfrei ist, bei intaktem Glomerulusapparat durch anatomische oder funktionelle (physiologische oder pharmakologische) Ausschaltung des Nierenepithels die Ausscheidung eines chloridreichen Harnes erzielt werden kann, so spricht dies wohl mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Glomerulus der Ausscheidungsort der Chloride ist und in den Tubulis eine Rückresorption der letzteren stattfindet. — Die anatomische Ausschaltung des Nierenmarkes wurde zuerst von Ribbert (1) geübt, der bei Kaninchen das Nierenmark exstirpierte; hierbei erhielt er einen sehr diluierten Harn, dessen Menge auch stark vermehrt war.

Diese Versuche wurden dann in etwas veränderter Form von Boyd (2) wiederholt; dieser Autor fand, daß bei möglichst vollkommener Exstirpation des Nierenmarkes Nekrosen und Infarkte in der Nierenrinde auftraten; bei unvollständiger Entfernung der Markpyramide trat keine Diluierung des Harnes ein.

In nicht publizierten Versuchen, über die H. Meyer (3) kurz berichtet hat, hat Hausmann ebenfalls die Ribbertschen Versuche wieder aufgenommen. Er ging von der Annahme aus, daß bei den Tieren Boyds, die mit Kohl gefüttert waren, schon vor der Operation reichlicher diluierter Harn ausgeschieden wurde, weshalb eine deutliche Wirkung der Operation von vorneherein nicht zu erwarten war.

Hausmann verfuhr derart, daß er vorher die rechte Niere entfernte, dann an der linken Niere das Mark exstirpierte.

Die mit Hafer gefütterten Tiere, die vor der Markexstirpation sehr spärlichen hochgestellten Harn hatten, schieden nach der Operation reichlich stark diluierten Harn aus, dessen Chloridgehalt aber bedeutend vermehrt war.

Aus Hausmanns mir freundlichst zur Verfügung gestellten Versuchsprotokollen entnehme ich folgende Beispiele: Vor der Operation Harn von 1050 spez. Gew. mit 0,43 Proz. NaCl; nach der Operation 1008 spez. Gew. mit 0,8 Proz. NaCl, Vor der Oper. 1035 spez. Gew. mit 0,05 Proz. NaCl, nach derselben 1008 spez. Gew. mit 0,75 Proz. NaCl.

Diese bedeutende Zunahme der Kochsalzkonzentration des Harnes spricht wohl sehr zugunsten der Rückresorptionslehre. Immerhin lassen Chloridarmut bei Beginn, Chloridreichtum im weiteren Verlaufe des Versuches nur Konzentrationsänderungen, also quantitative Unterschiede erkennen, die ja, wie die Diurese-Literatur genügend lehrt, sehr verschieden gedeutet werden können.

Nur der qualitative Unterschied — zuerst absolutes Fehlen, dann reichlicher Gehalt von Chlorid — kann Beweiskraft beanspruchen.

Daher erschien es mir für Versuche, die den eingangs erwähnten Fragen näher treten sollen, eine unerläßliche Vorbedingung zu sein, daß die Versuchstiere zunächst chloridfreien Harn ausschieden.

Die von mir benutzten Versuchstiere waren immer Kaninchen; bei diesen chloridfreien Harn zu erzielen ist meines Wissens bisher noch nicht gelungen. — Pototzky (4) und Ruschhaupt (5), die am chloridarmen Tiere experimentierten, verwendeten die Methode von Schenk (6), Fütterung der Kaninchen mit Sago und Aqua destillata. Da die niedrigste Zahl, die Pototzky erhielt, 0,05 Proz. NaCl betrug und dieser Autor betont, daß die Fütterung nicht über 10 Tage ausgedehnt werden konnte, weil dann die Ausnutzung der Nahrung unvollkommen wurde, und sich unverdaute Sagokörner im Kote vorfanden, mußte eine andere Fütterungsart versucht werden.

Das Futter, das meine Tiere erhielten, bestand in Maiskörnern, die einige Tage hindurch in destilliertem Wasser gelegen und darin leicht gequollen waren. Doch bekamen die Tiere kein destilliertes Wasser zu trinken, sondern dieses wurde durch Aqua calcis ersetzt. Auf diese Weise wurden Durchfälle, die nach Trinken von destilliertem Wasser vorkommen, vermieden; auch wenn im Verlaufe der Versuche den Tieren Diuretika gegeben wurden, traten bei fortgesetzter Darreichung von Aqua calcis (in der Regel 60—70 ccm täglich) nur äußerst selten Durchfälle auf. Auch wurde dadurch die Kalkverarmung der Tiere verhindert, auf die sonst vielleicht manche Erscheinung hätte zurückgeführt werden können. — Die Wahl von Maiskörnern als Futter war durch ihren äußerst niedrigen Chloridgehalt bestimmt, der durch den mehrtägigen Aufenthalt in destilliertem Wasser noch verringert wurde.

Diese Nahrung wurde von den Kaninchen immer gerne genommen und durch viele Wochen anstandslos vertragen.

Nach acht bis zehn Tagen war in der Regel der Harn schon sehr an Chloriden verarmt, nur in Ausnahmefällen — bei anfangs sehr chlorreichen Tieren, — dauerte es bis zur Erreichung dieses Zieles einige Tage länger. In vielen Fällen war der Chloridgehalt des Harnes am Ende dieser Vorversuchsperiode so gering, daß nur mehr quantitativ nicht bestimmbare Spuren nachweisbar waren; mitunter konnte durch diese Diät allein völlige Chloridfreiheit des Harnes erzielt werden (vgl. die Protokolle).

Der Gedanke lag nahe, überall dort, wo auf diese Weise nur Chloridarmut, nicht Chloridfreiheit des Harnes erreicht werden konnte, die Austreibung der im Körper noch vorhandenen Chloridvorräte durch Diuretika zu versuchen.

Versuch 1. Kaninchen 1. 2100 g.
29. 10. Exstirpation der rechten Niere.
30. 10. bis 4. 11. Mais, mit Aqu. dest. aufgeweicht.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung: Nach dem Abpressen:
5. 11.	16	1,6 mg	0,0256	
6. 11.	20	0,8 mg	0,016	
7. 11.	10	1,0 mg	0,010	
8. 11. 4h n. m.	10	1,0 mg	0,010	12h Mittag 1 ccm 10% Na_2SO_4 intravenös
9. 11.—11. 11.	110	neg.	neg.	5 ccm 10% Na_2SO_4 (0,5 g) intravenös
12. 11.	21	Spuren	—	5 ccm
13. 11.	10	Spuren	—	
16. 11.	Exitus durch Trauma (Schlundsondenverletzung).			

Zunächst wurde Natriumsulfat intravenös in Anwendung gebracht, u. z. sowohl in hypertonischer (vgl. Versuch I, II, III) als auch in isotonischer Lösung (Versuch IX, X, XI). Die erzielte Diurese war meist nicht bedeutend, eine nennenswerte Kochsalzausschwemmung dabei nicht zu erreichen.

Ganz anders verhielten sich die Tiere dem Diuretin gegenüber: Nach 1 g Diuretin (in etwa 15 ccm Wasser gelöst, mit der Schlundsonde verabreicht) trat ausnahmslos starke Diurese mit sehr bedeutender Kochsalzausschwemmung auf. In seltenen Fällen war auch noch am Tage nach der Diuretingabe der Harn kochsalzreicher als früher; in der Regel aber war sein Chloridgehalt an dem der ersten Diuretingabe folgenden Tage sehr gering. Nach zwei, spätestens drei Diuretingaben, auf die unmittelbar immer eine starke

Kochsalzausscheidung folgte, war ausnahmslos am diuretinfreien Tag der Harn völlig chloridfrei.

Versuch 2. Kaninchen 3. 3200 g.
29. 10. Exstirpation der rechten Niere.
30. 10. bis 4. 11. Mais, in Aqu. destill. aufgeweicht.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	NaCl-Gesamtmenge in g	Anmerkung
5. 11.	36	1,4 mg	0,050	
6. 11.	40	0,8 mg	0,032	
7. 11.	30	0,2 mg	0,006	1 ccm 10 % Na_2SO_4 intravenös
8. 11.	25	Spuren	—	5 ccm (0,5 g) „ „
9. 11.	70	Spuren	—	
10. 11.	40	Spuren	—	
11. 11.	30	Spuren	—	5 ccm (0,5 g) subkutan
12. 11.	40	0,2 mg	0,008	
13. 11.	35	Spuren	—	
16. 11.	Nach dem Abpressen			0,5 g Diuretin

Nachmittags Lähmungserscheinungen, Zittern. Nachts Exitus. Obdukt.: Großer käsiger Eiterkern an Stelle der exstirp. Niere. Sonstige Organe intakt.

Wurde nun bei diesen Tieren die Behandlung mit Diuretin fortgesetzt, so konnte immer noch mehr Chlorid ausgetrieben werden; Diuretin war also imstande, die völlig chloridfreien Harn liefernde Niere unter allen Umständen zu zwingen, kochsalzreichen Harn auszuscheiden.

Versuch 3. Kaninchen 2. 3100 g.
29. 10. Exstirpation der rechten Niere.
30. 10. bis 4. 11. Mais, in Aqu. dest. aufgeweicht.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
5. 11.	27	1,6 mg	0,043	
6. 11.	35	0,8 mg	0,028	50 ccm Aqu. dest.
7. 11.	48	0,3 mg	0,014	1 ccm Na_2SO_4 (10 %) intravenös
8. 11.	10	Spuren	—	5 ccm „ „ „ (0,5 g)
9. 11.	50	Spuren	—	
10. 11.	35	Spuren	—	
11. 11.	30	Spuren	—	5 ccm „ „ „ (0,5 g)
12. 11.	50	Spuren	—	
13. 11.	30	Spuren	—	
16. 11.	Nach dem Abpressen			0,5 g Diuretin (Schlundsonde)
17. 11.	25	**3,7**	**0,095**	
18. 11.	45	1,0	0,045	1 g Diuretin
19. 11.	75	**2,6**	**0,195**	1 g Diuretin
20. 11.	Exitus in der Nacht			

Diese Tatsache, auf deren Bedeutung für die Physiologie der Niere und für die Wirkungsweise des Diuretins später eingegangen werden soll, regte die Frage an, wie lange und bis zu welchem Grade dem Organismus auf diese Weise Kochsalz entzogen werden kann.

Versuch 5. Kaninchen 5. 2550 g.
25. 11. Exstirpation der rechten Niere.
26. 11 bis 1. 12. Mais in Aqu. destill. aufgeweicht und 75 ccm Aqu. calcis pro die.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
2. 12.	24	0,3 mg	0,007	1 g Diuretin
3. 12.	160	2,5 mg	0,4	
4. 12.	80	0,9 mg	0,072	1 g Diuretin
5. 12.	125	1,8 mg	0,225	
6. 12.	35	Spuren	—	1 g Diuretin
7. 12.	56	1,5 mg	0,084	
8. 12.	30	negativ	—	
9. 12.	15	negativ	—	1 g Diuretin
10. 12.	40	3,2 mg	0,128	
11. 12.	21	2,3 mg	0,048	1 g Diuretin

Exitus in der Nacht.

Versuch 6. Kaninchen 6. 2700 g.
25. 11. Exstirpation der rechten Niere.
26. 11. bis 1. 12. Mais in Aqu. dest. und Aqu. calc. 75 ccm pro die.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
2. 12.	7	0,9 mg	0,006	1 g Diuretin
3. 12.	120	1,8 mg	0,216	
4. 12.	40	Spuren	—	1 g Diuretin
5. 12.	120	2,3 mg	0,276	
6. 12.	40	Spuren	—	1 g Diuretin
7. 12.	68	2,2 mg	0,15	
8. 12.	37	Spuren	—	
9. 12.	27	negativ	—	1 g Diuretin
10. 12.	50	2,6 mg	0,13	
11. 12.	19	Spuren	—	1 g Diuretin
12. 12.	36	Exitus in der Nacht		

Versuch 7. Kaninchen 7. 3150 g.
25. 12. Exstirpation der rechten Niere.
26. 11. bis 1. 12. Maisnahrung etc. und Aqu. calc.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
2. 12.	3,5	chlorfrei	—	1 g Diuretin
3. 12.	90	1,8 mg	0,162	
4. 13.	80	1,0 mg	0,08	1 g Diuretin
5. 12.	80	2,5 mg	0,2 .	
6. 12.	35	0,3 mg	0,01	1 g Diuretin
7. 12.	105	2,0 mg	0,21	
8. 12.	55	Spuren	—	
9. 12.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin

Exitus in der folgenden Nacht.

Nach vier- bis fünfmaliger Diuretingabe traten nämlich bei diesen kochsalzarmen Tieren eigentümliche Erscheinungen auf, über die in Kürze schon an anderer Stelle (7) berichtet wurde: Die Tiere waren sehr hinfällig, es stellte sich dann Zittern ein, weiterhin Parese der hinteren Extremitäten, die in kurzer Zeit in Lähmung überging; die Lähmung schritt nach vorne vor, und die Tiere gingen nun in wenigen Stunden zugrunde.

Dieses typische Verhalten gab nun den Anlaß zu parallelen Chloridbestimmungen im Blute.

Zunächst wurde einer Anzahl von Kaninchen, die in keiner Weise vorbehandelt waren, Blut entnommen und darin Chloridbestimmungen vorgenommen (Versuch VIII). Die erhaltenen Zahlen sind etwas kleiner als die von Abderhalden (8).

Versuch 8.

Chlorbestimmungen im Kaninchenblut.

1. 0,32 Proz.
2. 0,32 „
3. 0,33 „
4. 0,40 „
5. 0,32 „
6. 0,40 „
7. 0,40 „

} Doppelbestimmungen bei 7 verschiedenen Tieren.

0,35 Proz. bis 0,36 Proz. Chlorid als NaCl ber. im Durchschnitt.

Versuch 9. Kaninchen 8. 1950 g.

26. 1. 08 bis 3. 2. Maisnahrung und Aqu. calcis.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
4. 2.	15	Spuren	—	40 ccm 3 % Na_2SO_4 Lösung intravenös.
5. 2.	21	Spuren	—	
6. 2.	14	Spuren	—	Harn geleeartig. 100 ccm Aqu. calcis.
7. 2.	—	—	—	200 ccm Aqu. calc.
8. 2.	25	Spuren	—	250 ccm Aqu. calc.
9. 2.	25	Spuren	—	
10. 2.	20	Spuren	—	
11. 2.	20	chlorfrei	—	
12. 2.	27	Spuren	—	1 g Diuretin
13. 2.	105	3,6 mg	0,378	100 ccm Aqu. calc.
14. 2.	50	0,8 mg	0,04	1 g Diuretin
15. 2.	65	2,3 mg	0,15	
16. 2.	—	—	—	
17. 2.	19	0,3 mg	0,0057	**Blutanalyse: 0,33 % NaCl.**
18. 2.	20	neg.	—	1 g Diuretin
19. 2.	Exitus in d. Nacht. In der Blase chlorhaltiger Harn. Obduktion: nihil.			**Blutanalyse: 0,19 % NaCl.**

Dann wurde bei chlorarmen Tieren das Blut untersucht. Sowohl in der Periode des chloridfreien Harns als auch unter der Diuretinbehandlung war, so lange die oben geschilderten Erscheinungen nicht auftraten, der Chloridgehalt des Blutes gar nicht oder nur wenig geringer als beim normalen Tier. Sobald aber — wenige Stunden nach der vierten oder fünften Diuretindosis — das beschriebene Zustandsbild einsetzte, war im Blute eine bedeutende Verminderung des Chloridgehaltes — in einem Falle (Versuch XI) bis auf 0,117 Proz., in einem anderen (Versuch XIII) bis auf 0,13 NaCl — nachweisbar.

Versuch 10. Kaninchen 9. 2050 g.

26. 1. bis 3. 2. Maisnahrung.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
4. 2.	17	chlorfrei	—	40 ccm 3% Na_2SO_4 intravenös
5. 2.	21	Spuren	—	
6. 2.	—	—	—	100 ccm Aqu. calc.
7. 2.	—	—	—	250 ccm Aqu. calc.
8. 2.	50	Spuren	—	250 ccm Aqu. calc.
9. 2.	45	Spuren	—	
11. 2.	23	0,4 mg	0,009	
12. 2.	14	Spuren	—	1 g Diuretin
13. 2.	75	2,1 mg	0,157	
14. 2.	35	Spuren	—	1 g Diuretin
15. 2.	65	0,9 mg	0,058	
16. 2.	8	Spuren	—	
17. 2.	15	negativ	—	**Durchfälle:** 1,5 g Tannigen **Blutanalyse: 0,30 % NaCl.**
18. 2.	30	0,2 mg	0,006	1 g Diuretin
	Andauernd Durchfälle; Nach 5 Std. Exitus. Obduktion: nihil.			**Blutanalyse: 0,26 % NaCl.**

Versuch 20. Kaninchen 19. 1850 g.

16. 6. bis 23. 6. **Mais und Aqu. calcis.** Dieselbe Diät während des Versuches.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
23. 6.	30	0,5 mg	0,015	
24. 6.	15	Spuren	—	1 g Diuretin
25. 6.	170	3,8 mg	0,646	
26. 6.	10	chlorfrei	—	1 g Diuretin
27. 6.	180	2,8 mg	0,504	
28. 6.	35	chlorfrei	—	
29. 6.	30	chlorfrei	—	
30. 6.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin
1. 7.	Typischer Tod. Obduktion: nihil.			Im Blut 0,20 % NaCl.

Versuch 11. Kaninchen 10. 2100 g.
26. 1. bis 3. 2. Maisnahrung.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
4. 2.	9	Spuren	—	40 ccm 3 % Na_2SO_3-Lösung intravenös
5. 2.	23	Spuren	—	
6. 2.	—	—	—	100 ccm Aqu. calc.
7. 2.	Harn geleeartig		—	250 ccm Aqu. calc.
8. 2.	—	—	—	250 ccm Aqu. calc.
9. 2.	70	Spuren	—	
10. 2.	60	Spuren	—	50 ccm Aqu. calc.
11. 2.	50	Spuren	—	
12. 2.	24	chlorfrei	—	1 g Diuretin
13. 2.	100	7,1 mg	0,71	
14. 2.	80	4,0 mg	0,32	1 g Diuretin
	Exitus in der folgenden Nacht. Aus Herz u. Vena cava Blut entnommen.			**Blutanalyse: 0,117 % NaCl.**

Versuch 13. Kaninchen 12. 1780 g.
26. 2. bis 3. 3. Maisnahrung.
Vom 3. 3. an Mais und täglich 800 ccm Aqu. calc.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
4. 3.	25	0,9 mg	0,022	
5. 3.	18	1,4 mg	0,025	1 g Coffeïnmetoxylverbindung
6. 3.	40	1,7 mg	0,068	**Blutanalyse**: 0,34 %. 1 g Diuretin
7. 3.	110	3,4 mg	0,374	
8. 3.	40	Spuren	—	
9. 3.	30	Spuren	—	1 g Diuretin
10. 3.	90	3,0 mg	0,270	
11. 3.	30	Spuren	—	1 g Diuretin
12. 3.	75	1,4 mg	0,105	
13. 3.	40	chlorfrei	—	1 g Diuretin
14. 3.	80	0,6 mg	0,048	**Blutanalyse**: 0,20 %.
15. 3.	40	Spuren	—	
16. 3.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin
17. 3.	In der Nacht Exitus. Organe intakt.			
	In der Blase:			
	37	2 mg	0,074	**Blutanalyse**: 0,13 % NaCl.

Versuche, in diesem Endstadium die Tiere mit Kochsalzinfusionen zu retten, waren erfolglos.

Bevor nun versucht wurde, die Tiere durch frühzeitige Kochsalzgaben zu retten, mußte vorerst die Frage entschieden werden, ob nicht vielleicht die Verarmung an einem anderen Elemente die Ursache der Erscheinungen war.

Versuch 16. Kaninchen 15. 3200 g.

7. 5. bis 13. 5. Mais und Kalkwasser; ebenso während des Versuches.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
14. 5.	30	1,3 mg	0,039	1 g Diuretin
15. 5.	75	0,1 mg	0,007	
16. 5.	35	0,2 mg	0,007	**Blutanalyse 0,46 %**
17. 5.	40	chlorfrei	—	
18. 5.	40	chlorfrei	—	1 g Diuretin
19. 5.	85	3,6 mg	0,306	
20. 5.	90	chlorfrei	—	1 g Diuretin
21. 5.	220	2,7 mg	0,594	
22. 5.	40	chlorfrei	—	**Blutanalyse 0,20 %**. 1 g Diuretin
23. 5.	220	2,1 mg	0,462	
24. 5.	40	chlorfrei	—	
25. 5.	25	chlorfrei	—	12ʰ 1 g Diuretin
	Gegen 6ʰ Zittern u. Hinfälligkeit etc.; spastisch, Lähmung des Hintertieres etc.			

6ʰ 30 **20 ccm 5 % NaCl**-Lösung intraperitoneal. Um 9½ʰ abends sehr hinfällig, liegt auf der Seite. In der Nacht Exitus; Obduktion: völlig normaler Organbefund, in der Blase stark chlorhaltiger lichter, klarer Harn. **Im Blut 0,34 % NaCl.**

Versuch 17. Kaninchen 16. 1750 g.

7. 5. bis 13. 5. Mais u. Aqu. calcis; dasselbe auch während der ganzen Dauer des Versuches.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
14. 5.	26	0,2 mg	0,007	1 g Diuretin
15. 5.	70	4,7 mg	0,329	
16. 5.	18	Spuren	—	**Blutanalyse 0,30 %**
17. 5.	30	chlorfrei	—	
18. 5.	25	chlorfrei	—	1 g Diuretin
19. 5.	90	5,6 mg	0,504	
20. 5.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin
21. 5.	80	2,2 mg	0,176	(keine Doppelbestimmung)
22. 5.	30	chlorfrei	—	**Blutanalyse 0,20 %**. 1 g Diuretin
23. 5.	170	1,9 mg	0,323	
24. 5.	30	Spuren	—	
25. 5.	30	Spuren	—	1 g Diuretin (12ʰ mittags)
25. 5. 7ʰ abd.	110	2,0 mg	0,220	

Das Tier ist 7ʰ abends noch frisch; es erhält subkutan 40 ccm 5 % NaCl-Lösung (= 2 g) und ist 9½ʰ abends noch munter. In der Nacht Exitus. Obduktion: nihil. Im Blut 0,32 % NaCl.

Von den hier in Betracht kommenden Metallen wurde Calcium in Form des Kalkwassers in reichlicher Menge zugeführt, ebenso enthielt die Nahrung Kalium und Natrium in genügender Menge. Es blieb demnach nur Magnesium übrig; deshalb wurde (Versuch XIX)

einem chlorarmen Kaninchen gleichzeitig mit dem Diuretin immer 0,5 g Magnesiumsulfat mit der Schlundsonde eingeführt. Das Tier starb genau unter den gleichen Erscheinungen wie die anderen.

Versuch 18. Kaninchen 17. 1750 g.
7. 5. bis 13. 5. Mais und täglich 75 ccm Aqu. calc.
Dieselbe Diät während der ganzen Versuchsdauer.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
14. 5.	26	1,2 mg	0,031	1 g Diuretin
15. 5.	100	6,2 mg	0,620	
16. 5.	14	Spuren	—	**Blutanalyse 0,31 % NaCl**
17. 5.	20	chlorfrei	—	
18. 5.	15	chlorfrei	—	1 g Diuretin
19. 5.	85	4,9 mg	0,416	
20. 5.	55	chlorfrei	—	1 g Diuretin
21. 5.	40	2,0 mg	0,080	Im Harn Saccharum pos.
22. 5.	30	Spuren	—	**Blutanalyse 0,26 % NaCl** 12^h 1 g Diuretin

22. 5. nachmittags 4^h ist das Tier sehr matt, sehr dyspnoisch und hat starke Durchfälle; zeitweise Zittern, Andeutung von Streckkrämpfen. Um 5^h erhält es mittelst Schlundsonde 25 ccm Aqu. calcis, worauf die Durchfälle sistieren. Sonstiger Zustand unverändert. 5½^h liegt das Tier auf der Seite; es bekommt subkutan 1 g NaCl in 5 % Lösung. Bald darauf richtet es sich auf, ist sichtlich frischer und lebhafter. Dies dauert etwa eine Stunde an. Um 6½^h wird es wieder hinfälliger, um 7^h erhält es neuerdings 1 g NaCl subkutan. Keine deutliche Wirkung mehr. Um 8^h Exitus. Obduktion: nihil.

Versuch 19. Kaninchen 18. 1750 g.
1. 6. bis 9. 6. Mais u. Aqu. calcis. Dieselbe Diät während d. Versuches.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
10. 6.	30	2,0 mg	0,060	1 g Diuretin + 0,5 g $MgSO_4$
11. 6.	150	6,6 mg	0,990	
12.—15. 6.	125	chlorfrei	—	15.6. 1 g Diuretin + 0,5 g $MgSO_4$
16. 6.	160	4,5 mg	0,720	
17. 6.	40	0,7 mg	0,028	1 g Diuretin + 0,5 g $MgSO_4$
18. 6.	85	2,5 mg	0,212	
19. 6.	35	Spuren	—	1 g Diuretin + 0,5 g $MgSO_4$
20. 6.	50	1,8 mg	0,090	
21. 6.	60	1,5 mg	0,090	
22. 6.	55	1,5 mg	0,082	1 g Diuretin + 0,5 g $MgSO_4$
23. 6.	Exitus (10^h vm.) unter den typischen Erscheinungen			

Wurde dagegen Tieren, die im Beginne des Versuches chlorarm und ganz wie die anderen gefüttert waren, mit dem Diuretin gleichzeitig immer Kochsalz verabreicht, so blieben die Tiere völlig gesund. Auch nach zwölf Gaben (Versuch XXIII) waren die Tiere ganz normal; damit war einerseits die Unschädlichkeit des Diuretins erwiesen, da ja auch ausgeschlossen werden mußte, daß jene Erscheinung

etwa durch das Diuretin bewirkt sein konnte; andrerseits war aber auch der Beweis erbracht, daß tatsächlich die Chlorentziehung die Tiere getötet hatte.

Versuch 21. Kaninchen 20. 1600 g.

30. 5. bis 9. 6. Mais u. Aqu. calcis. Während d. Versuches gleiche Diät.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
10. 6.	20	2,0 mg	0 040	1 g Diuretin + 1 g NaCl
11. 6.	90	9,5 mg	0,855	
12.—15. 6.	50	Spuren	—	15. 6. 1 g Diuretin + 1 g NaCl
16. 6.	130	8,5 mg	1,105	
17. 6.	25	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
18. 6.	70	6,3 mg	0,441	
19. 6.	8	chlorfrei	—	do.
20. 6.	120	7,8 mg	0,936	
21. 6.	20	0,3 mg	0,006	
22. 6.	20	0,3 mg	0,006	do.
23. 6.	90	9,4 mg	0,846	
24. 6.	15	Spuren	—	do.
25. 6.	70	9,5 mg	0,665	
26. 6.	10	chlorfrei	—	do.
27. 6.	120	9,3 mg	1,116	
28.—30. 6.	50	chlorfrei	—	30. 6. 1 g Diuretin + 1 g NaCl
1. 7.	160	8.0 mg	1,280	1 g NaCl
2. 7.	20	1,0 mg	0,02	1 g Diuretin + 1 g NaCl
3. 7.	100	14,3 mg	1,430	
4. 7.	20	Spuren	—	do.
5. 7.	120	10,5 mg	1,26	
6. 7.	20 haemor-rhagisch	Spuren	—	do.
7. 7.	110	8,4 mg	0,924	
8. 7.	15	Spuren	—	
9. 7.	15	Spuren	—	do.
10. 7.	Exitus		—	

Obdukt.: Haemorrhagien i. d. Blase. Sonst. Organe intakt. Nieren: histologisch norm. Bef.

Versuch 22. Kaninchen 21. 1900 g.

15. 7. bis 23. 7. Maisnahrung und Aqu. calcis. Während des Versuches die gleiche Diät.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
23. 7.	?	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
24. 7.	80	11,4 mg	0,912	
25. 7.	18	Spuren	—	do.
26. 7.	80	11,8 mg	0,944	
27. 7.	20	Spuren	—	do.
28. 7.	120	9,7 mg	1,164	
29. 7.	30	Spuren	—	1 g Diuretin + 1,2 g NaCl
30. 7.	40	18,0 mg	0,720	
31. 7.	15	2,5 mg	0,038	1 g Diuretin + 1 g NaCl
1. 8.	75	8,8 mg	0,660	Es besteht Durchfall, der auf 20 Tropf. Tinct. opii völlig sistiert
2.—3. 8.	35	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
4. 8.	60	11,0 mg	0,660	
5. 8.	Bei dem Tier ist ein Prolapsus vesicae aufgetreten, der sich nicht reponieren läßt. Deshalb wird das Tier, obwohl es völlig munter u. frisch ist, getötet.			

Versuch 23. Kaninchen 22. 2200 g.
15. 7. bis 23. 7. Maisnahrung u. Aqu. calcis. Während des Versuches gleiche Diät.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl-Menge in g	Anmerkung
23. 7.	?	chloridfrei	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
24. 7.	110	10,3 mg	1,133	
25. 7.	25	0,2 mg	0,005	1 g Diuretin + 1,5 g NaCl
26. 7.	80	14,4 mg	1,152	
27. 7.	20	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
28. 7.	100	7,7 mg	0,770	
29. 7.	15	chloridfrei	—	1 g Diuretin + 1,2 g NaCl
30. 7.	75	11,6 mg	0,870	
31. 7.	20	2,7 mg	0,054	1 g Diuretin + 1 g NaCl
1. 8.	75	10,5 mg	0,788	
2.—3. 8.	40	Spuren	—	3. 8. 1 g Diuretin + 1 g NaCl
4. 8.	80	10,0 mg	0,8	
5. 8.	17	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
6. 8.	70	8,4 mg	0,588	
7. 8.	10	Spuren	—	do.
8. 8.	40	17,5 mg	0,7	
9. 8.	20	Spuren	—	
10. 8.	20	Spuren	—	do.
11. 8.	80	11,2 mg	0,896	
12. 8.	15	chloridfrei	—	1 g Diuretin + 1,5 g NaCl
13. 8.	70	13,3 mg	0,931	
14. 8.	12	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
15. 8.	130	10,6 mg	1,380	
16. 8.	30	Spuren	—	
17. 8.	20	Spuren	—	1 g Diuretin + 1,5 g NaCl
18. 7.	135	10,5 mg	1,417	

Das Kaninchen ist vollkommen frisch, der Versuch wird abgebrochen, das Tier in den Stall gebracht und auf Grünfutter gesetzt.

Der Mechanismus dieser Chlorentziehnng konnte nun zweifacher Art sein: entweder primäre Wirkung auf die Gewebe oder auf die Niere.

Eine primäre Wirkung auf die Gewebe, — etwa in der Art, daß Diuretin den Geweben primär Kochsalz entzieht — konnte durch folgenden Versuch ausgeschlossen werden: Einem chlorarmen Kaninchen (Versuch XV) wurden beide Nieren exstirpiert; nach 24 Stunden wurde dem Tiere Blut entnommen und darin die Chloride bestimmt. Jetzt erhielt das Tier 1 g Diuretin mit der Schlundsonde. War das Diuretin imstande, den Geweben Chlor zu entziehen, so mußte das Blut jetzt chlorreicher werden; das nach 6 Stunden entnommene Blut zeigte dagegen eine der zunehmenden Hydraemie entsprechende Verminderung seines Chloridgehaltes.

Versuch 15. Kaninchen 14. 1750 g.
30. 4. bis 5. 5. Mais und Aqua calcis.
5. 5. 22 ccm Harn, 0,3 mg NaCl im ccm, GesamtNaCl 0,007 g.

6\. 5. Beiderseitige Nierenexstirpation in Äthernarkose (12 Uhr mittags).
7\. 5. 12 Uhr Blut aus der Jugularis: 0,43 Proz. NaCl. Hierauf 1 g Diuretin per os.
6 Uhr Exitus; Blut durch Durchschneiden des Halses gewonnen: 0,34 Proz. NaCl (17,84 Proz. Trockengehalt).

Die Chlorentziehung durch Diuretin ist demnach eine primäre Nierenwirkung. Den Mechanismus muß man sich so vorstellen, daß das Blut, das sein Chlor an den Harn abgibt, sich immer wieder aus den Geweben regeneriert; sind aber die Vorräte erschöpft, dann gibt das Blut auch sein Chlor ab, sein prozentischer Chlorgehalt, der früher sich möglichst auf der Höhe gehalten hat, sinkt nun rapid bis zu einem Minimum, das mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist.

Dieser Vorgang scheint mir sehr gegen die früher vielfach und jetzt noch von manchen Autoren, z. B. Sollman (9) angenommene „feste" Bindung des Chlors im Blute zu sprechen.

Welcher Art ist nun diese primäre Nierenwirkung?

Liegt der Angriffspunkt der Coffeïn- und Theobrominpräparate im Gefäßapparate der Niere (Loewi (10), Starling (11)) oder im Kanälchenepithel? Bekanntlich nehmen seit Schröder (12), der die Coffeïnwirkung als „Reizung der Nierenepithelien" deutet, viele Autoren an, daß eine spezifische Wirkung des Mittels auf die Nierenepithelzelle stattfindet, die entweder als Lähmung der Rückresorption (v. Sobieranski (13)), als „Reizung der Kanälchenzellen zu stärkerer Sekretion" (Weber (14)), als Verlust des Regulationsvermögens (Pototzky (15)), oder allgemeiner ausgedrückt als Wirkung auf „das Epithel" (Schwarz (16)), auf den „zelligen Apparat" (Galeotti (17)), den „absondernden Apparat der Niere" (Gottlieb und Magnus (18)) bezeichnet wird.

Um diese Frage zu entscheiden, schien es am vorteilhaftesten, die Kanälchenzellen auszuschalten und dann die Diuretinwirkung zu prüfen.

Die ursprünglich bestandene Absicht, an den chloridfreien Harn ausscheidenden Tieren die Ribbertsche Operation auszuführen, die nach den oben angeführten Versuchen Hausmanns aussichtsvoll schien, wurde aufgegeben; einerseits um dem Einwande zu entgehen, der gegen die Ribbertsche Operation erhoben wurde, daß ein derart schwerer und grob anatomischer Eingriff wohl auch die Rinde schädigen müßte; andrerseits aber, weil in jedem Falle bei Markexstirpation noch ein beträchtlicher Teil der Kanälchenepithelien — soweit nämlich diese der Rindenzone angehören — erhalten bleibt.

Daher wurde von der operativen Ausschaltung der Kanälchenepithelien abgesehen und die Ausschaltung durch Gifte versucht. — Bekanntlich besitzen wir in den Metallsalzen, insbesondere den Quecksilber- und Chromverbindungen Mittel, die die Epithelzellen der Niere schwer schädigen, während der Glomerulusapparat mehr oder minder intakt bleibt. Auch von Ruschhaupt (19), von Galeotti (17), sowie von Hellin und Spiro (20) wurde diese Methodik bei Diureseversuchen verwendet.

Versuch 28. Kaninchen 2300 g.

7. 1.—18. 1. Maisnahrung und Aqua calcis.
18. 1. Erhält 1 g Diuretin.
16. 1. Im Harne sehr reichlich Chlorid.
20. 1. Harn enthält geringe Mengen Chlor.
21. 1. Erhält 1 g Diuretin.
22. 1. Harn enthält sehr reichlich Chlorid.
23. 1. Erhält 1 g Diuretin.
24. 1. Sehr reichlich Chlorid.
25. 1. Harn chloridfrei; das Tier erhält subkutan 10 ccm einer 2 ‰ Lösung von Quecksilbersulfat, das mit Hilfe von etwas Formamid gelöst und mit Wasser verdünnt wurde.
26. 1. Sehr spärlicher Harn, der Chlorid in Spuren enthält; das Tier wird getötet, die Nieren zur histologischen Untersuchung verwendet.

Histologischer Befund: In den Glomerulis zeigen die Zellkerne zum Teil keine deutliche Chromatinstruktur mehr, sie erscheinen vielmehr gleichmäßig dunkelblau gefärbt; stellenweise lassen sich die einzelnen Zellelemente als solche nicht differenzieren, indem die Zellgrenzen an diesen Stellen sich nicht mehr erkennen lassen. Im ganzen ist aber der Glomerulusapparat nur wenig verändert, insbesondere fehlen jede Erscheinungen einer Exsudation oder Proliferation.

Am stärksten lädiert sind die Schaltstücke (Tubuli contorti) erster Ordnung. Hier sind die Kerne überhaupt kaum sichtbar oder erscheinen nur als schattenhafte bläulich gefärbte Gebilde gerade noch erkennbar. Der zellige Belag erscheint in den meisten Fällen zu einer gleichmäßig rot gefärbten, teilweise eine krümmlige Struktur aufweisenden Masse zusammengebacken. Ab und zu sieht man einzelne Epithelien sich aus dem Verbande loslösen und abstoßen.

Die Tubuli contorti zweiter Ordnung, die Henleschen Schleifen sowie die Tubuli recti zeigen analoge Veränderungen, doch geringeren Grades.

In den verschiedenen Abschnitten des Kanälchensystems, nicht aber in den Glomerulis, finden sich reichlich Kalkkonkremente.

Versuch 29. Kaninchen 2300 g.

7. 1.—18. 1. Maisnahrung und Aqua calcis.
18. 1. Erhält 1 g Diuretin.
19. 1. Kochsalz im Harn in großen Mengen.

20. 1. Im Harn geringe Chloridmengen.
21. 1. Erhält 1 g Diuretin.
22. 1. Sehr chloridreicher Harn.
23. 1. Erhält 1 g Diuretin.
24. 1. Sehr chloridreicher Harn.
25. 1. Harn chloridfrei; das Tier erhält subkutan 10 ccm der 2 ‰ Quecksilbersalzlösung.
26. 1. Harnmenge 25 ccm, enthält sehr reichlich Albumen, Chlorid in Spuren.
27. 1. Harnmenge 65 ccm, enthält reichlich Albumen, Chlorid in Spuren; das Tier erhält 1 g Diuretin.
28. 1. Harnmenge 110 ccm, mit 5,3 mg Chlornatrium im ccm, Gesamtmenge 0,583 g Kochsalz.

Das Tier wird getötet, die Nieren in Müllersche Lösung eingelegt.

Histologischer Befund: Niere in toto hyperämisch; Glomeruli hyperämisch, in dem einen oder anderen eine kleine Hämorrhagie, sonst normal.

Degeneration der Tubuli contorti, der Henleschen Schleifen und der Tubuli recti; ähnlich wie im früheren Falle, doch etwas geringeren Grades; am stärksten sind hier die aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen ergriffen, deren Lumen zum Teil von fein granulierten, roten homogenen Massen erfüllt ist.

Es wurden demnach (Versuch XXVIII und XXIX) Tiere, die kochsalzfreien Harn ausschieden, mit Quecksilber vergiftet. Der Harn blieb kochsalzfrei oder enthielt nur ganz geringe Spuren Chlornatrium. Wurde jetzt Diuretin gegeben, so trat in der gewohnten Weise Diurese mit starker Chloridausschwemmung auf. Durch die Quecksilbernephritis hatte demnach der chloridliefernde Teil der Niere nicht gelitten.

Es läßt sich natürlich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob die anatomisch so schwer geschädigten Nierenepithelien nicht doch ihre Funktion bewahrt haben, wie ja auch die Leberzellen z. B. bei Phosphorvergiftung oder akuter gelber Leberatrophie noch immer, wenn auch in viel geringerem Maße als normal, imstande sind, Harnstoff zu produzieren.

Man könnte demnach sagen, daß trotz der anatomischen Läsion der Kanälchenepithelien diese imstande waren, ohne Diuretin das Chlor zurückzuhalten resp. zurückzuresorbieren und auf Diuretin wie normale Zellen zu reagieren. Jedenfalls scheint die Eindickungsfähigkeit erhalten zu sein, da sonst die Quecksilbervergiftung allein einen diluierten Harn erzeugen mußte, was nicht der Fall ist. Immerhin erscheint es natürlicher, eine der anatomischen Läsion parallel gehende funktionelle Schädigung der Epithelien anzunehmen und dann berechtigen diese Versuchsresultate zu folgenden Schlüssen:

Kommt es normal zu einer Rückresorption des Kochsalzes, so müßte die Zerstörung dieses Resorptionsapparates beim früher kochsalzfreien Harn ausscheidenden Tier eine Kochsalzausscheidung zur Folge haben; dies ist nun nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall. Andrerseits müßte für den überhaupt nicht wahrscheinlichen Fall, daß Kochsalz von den Epithelien sezerniert und diese Sekretion durch Diuretin gesteigert wird, bei Zerstörung dieses Sekretionsapparates das Diuretin nicht mehr imstande sein, Chlorid auszutreiben. Da diese Fähigkeit aber vollkommen erhalten bleibt, so folgt daraus, daß mit großer Wahrscheinlichkeit der Ort der normalen Kochsalzausscheidung und demnach auch der Hauptangriffspunkt der Coffeïnpräparate nicht im Epithel, sondern im Glomerulusapparat der Niere zu suchen ist.

Wenn diese Vermutung richtig ist, so müssen alle Mittel, die überhaupt gefäßerweiternd wirken, beim kochsalzarmen, chloridfreien Harn produzierenden Tier eine Kochsalzausscheidung bewirken. Es wurden also im akuten Diureseversuch am kochsalzarmen Tier Natriumsulfat, Harnstoff und Saccharoselösung intravenös in Anwendung gebracht[1]).

Alle diese Mittel wirkten kochsalztreibend.

Versuch 30. Kaninchen 2600 g.

29. 1.—8. 2. 09. Maisnahrung und Aqua calcis.
8. 2. Im Harn Spuren von Chlor; 1 g Diuretin per os.
9. 2. Harnmenge 100 ccm mit 8 mg NaCl im ccm. Gesamtmenge: 0,8 g Kochsalz.
10. 2. Harnmenge 40 ccm chloridfrei.

11. 2. Diureseversuch.

Das Tier wird aufgebunden, Venenkanüle, Blasenkanüle. Operation beendet 11 Uhr 30 Min.

	11 Uhr 40 Min.	0,1 mg Strophantin.
bis 11 „	47 „	keine Diurese; 5 ccm 15 proz. Saccharose.
	49 „	5 „ 15 „ „
	55 „	5 „ 15 „ „
	58 „	Harn chloridreich.
bis 12 Uhr	08 Min.	2,2 ccm Harn mit 3,3 mg NaCl.
	20 „	0,5 g Urethan intravenös; 1,5 ccm Harn in 10 Min.
	23 „	5 ccm 15 proz. Saccharose.
bis	33 „	2,6 ccm Harn mit 2 mg NaCl.
	38 „	2 cm 10 proz. Diuretin intravenös.

1) Nierentkapselung und Nierennervendurchtrennung, die ebenfalls gefäßerweiternd wirken, gaben, da bei wiederholten Versuchen an kochsalzarmen Tieren keine nennenswerte Diurese erzielt werden konnte, keine Resultate.

bis 12 Uhr 48 „ 4,6 cm Harn mit 13 mg NaCl.
„ 58 „ 2,5 „ „ „ 5 „ „
„ 1 Uhr 11 „ 1,6 „ „ „ 3 „ „
„ 21 „ 5 ccm 10 proz. Natriumsulfatlösung intravenös.
2,9 ccm Harn mit 2 mg NaCl.
„ 31 „ 5 ccm 10 proz. Natriumsulfatlösung intravenös.
6 ccm Harn mit 15 mg NaCl.
Tier getötet.

Versuch 31. Kaninchen 2400 g.

29. 1.—8. 2. Maisnahrung und Aqua calcis.
8. 2. Im Harn Spuren von Chlor; 1 g Diuretin per os.
9. 2. Harnmenge 70 ccm mit 6,9 mg NaCl im ccm; Gesamtmenge 0,483 g Kochsalz.
10. 2. Harnmenge 35 cmm mit 0,7 mg NaCl im ccm; Gesamtmenge 0,0245 g Kochsalz.
11. 2. Harnmenge 25 ccm, chloridfrei.

12. 2. Diureseversuch.

Das Tier wird aufgebunden. Venen- und Blasenkanüle. Operation beendet 11 Uhr 20 Min.

11 Uhr 27 Min. 0,5 g Urethan intravenös.
35 „ 5 cmm 10 proz. Natriumsulfatlös. intrav. } keine nennensw. Diurese.
45 „ 5 „ 10 „ „ „
55 „ 5 „ 10 „ „ „
Harnmenge 2,5 ccm, chloridreich.
bis 12 Uhr 05 „ 5 ccm 10 proz. Na_2SO_4-Lösg.
„ 15 „ 5 ccm Harn mit 18 mg Kochsalz.
3 ccm „ „ 9 „ „
„ 25 „ 5 ccm 15 proz. Harnstofflösung intravenös.
2,3 ccm Harn mit 5 mg NaCl.
„ 37 „ 5 ccm 15 proz. Harnstofflösung intravenös.
„ 37 „ 2,5 ccm Harn mit 5 mg NaCl.
Das Tier wird getötet.

Die quantitativ stärkere, dem Harnstoff und der Saccharose überlegene, dem Diuretin nahe kommende Wirkung des Natriumsulfats läßt vermuten, daß bei diesen letztgenannten Mitteln außer der wohl sicher bewiesenen Gefäßerweiterung noch ein anderer Faktor mitspielt, der vermutlich doch in einer direkten Wirkung auf das Epithel der Kanälchen besteht.

Nach den hier mitgeteilten Versuchen läßt sich dies wohl nicht mit Sicherheit entscheiden, doch sprechen die weiter unten noch folgenden Versuche dafür, daß dies wenigstens für das Diuretin zuzutreffen scheint.

Der scheinbare Widerspruch, der in der geringen Wirksamkeit des Natriumsulfats im chronischen Versuch gegenüber dem akuten

liegt, läßt sich vielleicht mit dem raschen Abklingen der Glaubersalzdiurese und der daher in der Tagesmenge geringen Chloridausfuhr erklären; auch der Umstand, daß die Tiere im akuten Versuch urethanisiert waren, ist vielleicht von einiger Bedeutung. — Eine Beobachtung bleibe hier nicht unerwähnt, die bei allen akuten Diureseversuchen gemacht wurde: die chlorarmen Tiere zeigten immer sehr starke reflektorische Übererregbarkeit. Beklopfen des Tisches oder Streichen über das Fell erzeugte Streckkrämpfe, die fast das Bild der Strychninvergiftung darboten. Die Diurese war meist sehr schwer in Gang zu bringen, was wohl für einen starken Kontraktionszustand der Nierengefäße spricht.

Im Zusammenhalt mit den oben beschriebenen Erscheinungen bei länger dauernder Kochsalzaustreibung dürfte dieser eigentümliche Zustand der reflektorischen Übererregbarkeit das erste Stadium der Chlorentziehungsvergiftung — Achlorämie oder Oligochlorämie, wie man sie nennen könnte — darbieten.

Hier möchte ich noch eine Versuchsreihe mitteilen, die zwar zu sicheren Schlüssen nicht berechtigt, immerhin aber den bedeutenden Unterschied in der Funktion von Nierenrinde und Nierenmark festlegt.

Vor kurzem hat Hirokawa (21) gezeigt, daß der osmotische Druck in der Nierenrinde annähernd konstant ist; das Nierenmark hingegen besitzt sehr wechselnden osmotischen Druck, der mitunter das siebenfache des Druckes in der Rinde erreicht, unter dem Einfluß von Diureticis aber sehr bedeutend sinkt und fast dem Drucke in der Nierenrinde gleich kommt. Diese Versuche möchte Hirokawa am ehesten im Sinne der Rückresorptionstheorie deuten, für die sie sich in der Tat sehr gut verwerten lassen.

Ich habe nun in einer größeren Anzahl von Fällen Chloridbestimmungen in Kaninchennieren ausgeführt u. z. getrennt in Nierenrinde und Nierenmark. Die Tiere wurden durch Verbluten getötet; dort, wo die Nieren nicht hinreichend blutleer erschienen, wurden sie durch eine in die Nierenarterie eingebundene Kanüle mit Luft ausgeblasen. Dann wurde möglichst quantitativ Nierenmark und Nierenrinde von einander getrennt, die Rinden beider Nieren vereinigt gewogen und im Trockenkasten getrocknet, neuerlich gewogen, in kochendem Wasser, dem zur Eiweißfällung etwas Essigsäure zugesetzt war, mehrmals extrahiert, der wässerige Extrakt filtriert, mit Salpetersäure versetzt und nach Volhard titriert, wobei Lösungen, die auf 0,1 mg genau gestellt waren, zur Verwendung gelangten. Um bei den oft sehr geringen Mengen Chlorid einen gut abfiltrierbaren Niederschlag von Chlorsilber zu erhalten, wurde eine genau ge-

messene Menge Kochsalzlösung zugesetzt, die beim Zurücktitrieren mit Rhodan in Abzug gebracht wurde. Auf diese Weise gelang es stets völlig klare Filtrate und damit eine scharfe Endreaktion zu erzielen.

Von einer Veraschung und Bestimmung des Chlorids in der Asche konnte abgesehen werden, weil Vorversuche ergeben hatten, daß bei Veraschung und Extraktion in kochendem Wasser genau die gleichen Werte erhalten wurden. — Die Nierenrinden beider Nieren wurden in genau der gleichen Weise zusammen verarbeitet.

Versuch 24.

Chloridbestimmungen in normalen Kaninchennieren.

	Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
1.	0,20	0,56	1 : 2,8
2.	0,23	0,59	1 : 2,56
3.	0,20	0,60	1 : 3
4.	0,29	0,80	1 : 2,76
5.	0,28	0,64	1 : 2,28

Tabelle zu Versuch 24.

Chloridbestimmungen in normalen Kaninchennieren.

A. Nierenrinde

	Gewicht in g	Trockensubstanz in g	Trockensubstanz %	NaCl-Gehalt % d. feuchten Substanz	**NaCl-Gehalt % d. Trockensubstanz**
1.	8,79	—	—	0,20	—
2.	9,0082	2,1462	23,82	0,23	**0,99**
3.	12,5726	3,0314	24,11	0,20	**0,83**
4.	9,23	2,3110	25,03	0,29	**1,15**
5.	11,224	2,882	26,80	0,28	**1,10**

B. Nierenmark

	Gewicht in g	Trockensubstanz in g	Trockensubstanz %	NaCl-Gehalt % d. feuchten Substanz	**NaCl-Gehalt % d. Trockensubstanz**
1.	2,5644	—	—	0,56	—
2.	2,4100	0,5534	22,98	0,59	**2,6**
3.	3,3700	0,6230	18,49	0,60	**3,21**
4.	3,0500	0,7278	23,86	0,80	**3,35**
5.	3,9375	0,7685	19,70	0,64	**3,28**

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

	a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1.	1 : 2,8	—
2.	1 : 2,56	1 : 2,62
3.	1 : 3	1 : 3,87
4.	1 : 2,76	1 : 3
5.	1 : 2,28	1 : 3

Die zuerst ausgeführten Versuche an **normalen** Kaninchen ergaben (Versuch XXIV) einen sehr konstanten Chloridgehalt der Nierenrinde, der nur in geringen Grenzen schwankte. Der Chloridgehalt des Nierenmarkes war immer wesentlich höher, im Durchschnitt 2½ bis 3 mal so groß als der der Nierenrinde.

Bei Tieren, die einen chloridfreien Harn ausschieden, war (Versuch XXV) der Chloridgehalt der Nierenrinde gegenüber der Norm unverändert (einzige Ausnahme Tier II); dagegen war der Chloridgehalt des Nierenmarkes im Vergleich zur Norm stark gesunken, das Verhältnis des Chloridgehaltes von Rinde und Mark schwankt hier zwischen 1 : 1½ bis 1 : 2.

Versuch 25.

Chloridbestimmung in den Nieren chlorarmer Kaninchen.

	Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
1.	0,22	0,41	1 : 2
2.	0,16	0,26	1 : 1,62
3.	0,28	0,43	1 : 1,53
4.	0,27	0,51	1 : 1,9 (Nach der 1. Diuretindosis getötet.)

Tabelle zu Versuch 25.

Chloridbestimmung in den Nieren chlorarmer Kaninchen.

A. Nierenrinde

	Gewicht in g	Trockensubstanz in g	Trockensubstanz %	NaCl-Gehalt % d. feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % d. Trockensubstanz
1.	8,1040	—	—	0,22	—
2.	8,1220	1,9390	23,87	0,16	0,65
3.	12,4880	2,2090	17,6	0,28	1,58
4.	9,60	2,1550	22,45	0,27	1,26

B. Nierenmark

	Gewicht in g	Trockensubstanz in g	Trockensubstanz %	NaCl-Gehalt % d. feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % d. Trockensubstanz
1.	2,5254	—	—	0,41	—
2.	3,0024	0,5900	19,65	0,26	1,18
3.	3,929	0,6300	16,15	0,43	2,73
4.	3,203	0,681	21,26	0,51	2,39

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

	a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1.	1 : 2	—
2.	1 : 1,62	1 : 1,81
3.	1 : 1,53	1 : 1,72
4.	1 : 1,9	1 : 1,92

Auf der Höhe der Diuretinwirkung beim chlorarmen Tier (Versuch XXVI) stieg dieses Verhältnis wieder auf 1 : 2½. Endlich wurde bei einem Tier, das chloridfreien Harn ausschied, die eine Niere exstirpiert, dann ein (akuter) Diureseversuch mit Diuretin gemacht und auf der Höhe der Diurese die zweite Niere exstirpiert. Beide Nieren wurden sorgfältig ausgeblasen und dann getrennt untersucht (Versuch XXVII). In der zuerst exstirpierten Niere betrug das Verhältnis 1 : 1½, in der Diuretinniere 1 : 2. Auffallend ist in diesem Versuche, daß die Zunahme des Wassergehaltes in der Nierenrinde (um 2,7 %) die des Wassergehaltes des Markes (um 1,26 %) um mehr als das doppelte übersteigt.

Versuch 26.

Chloridbestimmung in Kaninchennieren auf der Höhe der Diuretinwirkung.

Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
0,26	0,64	1 : 2,46

Versuch 27.

Chlorarm gefüttertes Tier mit chlorfreiem Harn. Chloridbestimmung in der Niere auf der Höhe der Diuretindiurese im akuten Versuch.

a) Linke Niere (chlorfreier Harn)

Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
0,26	0,38	1 : 1,46
b) Rechte Niere (Höhe der Diurese)		
0,17	0,33	1 : 2

Tabelle zu Versuch 26.

Chloridbestimmung in Kaninchennieren auf der Höhe der Diuretinwirkung beim chlorarmen Tier.

A. Nierenrinde

Gewicht in g	Trockengehalt in g	Trockensubstanz %	NaCl-Gehalt % der feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % der Trockensubstanz
11,4320	2,4750	21,66	0,26	1,2
B. Nierenmark				
2,7660	0,4830	17,46	0,64	3,66

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1 : 2,46	1 : 3,05

Tabelle zu Versuch 27.

Chlorarm gefüttertes Tier mit chlorfreiem Harn.
Chloridbestimmung in der Niere auf der Höhe der Diuretindiurese im akuten Versuch.

A. Linke Niere (chlorfreier Harn)

a) Nierenrinde

Gewicht in g	Trocken-substanz in g	Trocken-substanz %	NaCl-Gehalt % der feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % der Trocken-substanz
4,3180	1,0390	24,04	0,26	1,06
b) Nierenmark				
1,4950	0,2680	18,6	0,38	2,13
B. Rechte Niere (Höhe der Diurese)				
a) Nierenrinde				
5,1380	1,0960	21,33	0,17	0,82
b) Nierenmark				
1,3090	0,2270	17,34	0,33	1,9

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

	a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1. linke Niere	1 : 1,46	1 : 2
2. rechte Niere	1 : 2	1 : 2,32

Die Gleichheit des Chloridgehaltes der Nierenrinde chlorreicher und chlorarmer Tiere spricht wohl dafür, daß auch bei chlorarmen Tieren im Glomerulus Chlorid abgeschieden und dann im Mark zurückresorbiert wird; in diesem Sinne läßt sich auch die bei diesen Tieren auftretende Abnahme des Chloridgehaltes im Nierenmark erklären; der unter der Diuretinwirkung auftretende Anstieg zu normaler Höhe spricht dann für Lähmung der Rückresorption, in der die zweite Komponente der Diuretinwirkung zu suchen wäre.

Durch diese Komponente würde sich die Diuretindiurese von den Salzdiuresen unterscheiden, ihre lange Dauer und die besonders im chronischen Versuche alle anderen Diuresen übertreffende Wirkung auf die Kochsalzausscheidung erklären.

Die Ergebnisse der hier mitgeteilten Versuche können in folgenden Sätzen zusammengefaßt werden:

1. Bei chlorarm gefütterten Kaninchen kann man durch fortgesetzte Diuretindarreichung immer wieder Kochsalzausscheidung erzwingen.

2. Wird diese Behandlung genügend lange fortgesetzt, so tritt ein Vergiftungsbild in Erscheinung, das in seinen ersten Stadien durch reflektorische Übererregbarkeit charakterisiert ist, später unter fortschreitender Lähmung zum Tode führt.

3. Durch Kochsalzgaben läßt sich das Auftreten dieser Vergiftungserscheinungen hintanhalten, während dies durch andere Mittel nicht gelingt.

4. Salzdiurese, z. B. Natriumsulfat bringt keine starke Kochsalzausschwemmung hervor.

5. Die kochsalztreibende Wirkung des Diuretins ist eine primäre Nierenwirkung.

6. Auch bei Schädigung des Nierenepithels durch große Quecksilbergaben bleibt diese Wirkungsweise des Diuretins erhalten.

7. Der Hauptangriffspunkt des Diuretins ist der Glomerulusapparat.

8. Im akuten Diureseversuch wirken beim kochsalzarmen Tier alle nierengefäßerweiternden Mittel kochsalztreibend.

9. Die besonders intensive und andauernde Wirkung des Diuretins läßt auch einen Angriffspunkt am Epithel vermuten, der wahrscheinlich in einer Lähmung der Rückresorption beruht.

10. Die Ausscheidungsstelle des Kochsalzes ist der Glomerulus; der prozentuelle Kochsalzgehalt der Nierenrinde ist nur sehr geringen Schwankungen unterworfen, während der des Nierenmarkes eine je nach dem Kochsalzreichtum des Tieres schwankende Größe darstellt.

Literaturverzeichnis.

1. Ribbert, Virchows Archiv 93, 1883.
2. Boyd, Journal of physiology 28, 1902.
3. H. Meyer, Sitzungberichte d. Ges. z. Beförderg. d. ges. Naturw. zu Marburg, Juli 1902.
4. Pototzki, Pflügers Archiv Bd. 91, 1903.
5. Ruschhaupt, ebenda S. 619.
6. Schenk, Maly's Jahrb. Bd. 2, 1872.
7. Grünwald, Centralbl. f. Physiolog. 1908.
8. Abderhalden, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 23 (1897) und Bd. 25 (1898).

9. Sollman, American Journ. of. physiol. IX, Aug. 1903.
10. Loewi, Dieses Arch. Bd. 53, 1905.
11. Starling, Journ. of. physiol. XXIV, 1899.
12. v. Schröder, Dieses Arch., Bd. 22, 1887 und Bd. 24, 1888.
13. v. Sobieranski, Dieses Arch., Bd. 35, 1895.
14. Weber, ebenda, Bd. 54, 1906.
15. Pototzki, l. c.
16. Schwarz, Dieses Arch., Bd. 43, 1899.
17. Galeotti, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902.
18. Gottlieb und Magnus, Dieses Arch., Bd. 45, 1901.
19. Ruschhaupt, Pflügers Arch., Bd. 91, 1903, S. 595.
20. Hellin und Spiro, Dieses Arch., Bd. 38, 1896.
21. Hirokawa, Hofmeisters Beiträge XI, Bd. 1908.

Berichtigung

zu der Arbeit von S. J. Meltzer (Dies. Archiv. 1908. **59.** S. 458)

von

Dr. Rud. Ehrmann, Berlin.

Ich habe nicht, wie Herr S. J. Meltzer schreibt, es als etwas Neues mitgeteilt, daß Adrenalin auch noch auf den ausgeschnittenen Bulbus wirkt, da ja bereits Lewandowski[1]), der Entdecker der Adrenalinmydriasis, den peripheren Angriffspunkt des Adrenalins erkannte. Ich habe vielmehr als erster die Tatsache beschrieben, daß die intensiv belichtete Pupille des enukleirten und in isotonischer Lösung befindlichen Bulbus 1000fach empfindlicher gemacht werden kann. Unter Benutzung dieses Befundes habe ich eine quantitative und qualitative Methode zum Nachweis des Adrenalins im Blut mitgeteilt[2]).

Eine solche Methode ist von Meltzer u. Auer in ihrer Arbeit[3]) weder beschrieben noch angedeutet worden.

Die aus den Arbeiten von Meltzer u. Auer von Herrn S. J. Meltzer zitierten Sätze sind durch Änderung des Sperrdrucks und Fortlassung der zugehörigen Nachsätze äußerlich und vor allem dem Sinne nach gänzlich verändert. Hätte S. J. Meltzer das in beiden Arbeiten von Meltzer und Auer speziell bezeichnete Anwendungsgebiet, zur Prüfung von Nebennierenextrakten, und daß man bei dieser Prüfung denselben Frosch mehrfach benutzen kann, als Nachsätze wiedergegeben, wie es im Original steht, so wäre es deutlich geworden, daß die von Meltzer u. Auer ausführlich beschriebene und dann empfohlene Methode mit der von mir angegebenen Methode nichts gemein hat.

1) Lewandowsky: Zentralbl. f. Physiol. 1898 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899 S. 360.

2) Ehrmann: Dieses Archiv 1905, **53.** S. 97.

3) Meltzer u. Auer: Zentralbl. f. Physiol. 1904, **18.** S. 317 und Americ. Journ. of Physiol. 1904. XI. S. 449.

XXIII.

Aus der med. Universitätsklinik in Straßburg i. E.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Moritz.)

Über den Einfluß des Cholesterins auf die Seifenhämolyse.

Von

Dr. Wilh. Meyerstein, Assistentarzt der Klinik.

Faust und Tallqvist[1]) konnten aus Bothriocephalusleibern die Ölsäure bezw. ihren Cholesterinester als hämolysierende Substanz isolieren und betrachten diese als ursächliches Moment für die Entstehung der Bandwurmanämien. Reicher[2]) ist geneigt, auch die andern Formen der perniziösen Anämien als durch ähnliche Lipoide bedingt anzusehen. Da nun die hämolytischen Lipoide eine enge Verwandtschaft mit dem Cobralecithid zeigen und diesem gegenüber in seiner hämolysierenden (Kyes u. Sachs)[3]) wie auch in seiner anämisierenden Wirkung (Morgenrot u. Reicher)[4]) sich das Cholesterin als Antagonist erweist, so versuchte Reicher[2]) bei perniziösen Anämien durch Darreichung von Cholesterin einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Ob aber tatsächlich auch die Ölsäure bezw. ihre Verbindungen, die ja nach Faust u. Tallqvist für die Bandwurmanämie eine ätiologische Bedeutung besitzen, sich in ihrer hämolytischen Wirkung durch das Cholesterin beinflussen läßt, darüber sind die Verhältnisse noch nicht geklärt.

Zwar geben Isovesko u. Foucaud[5]) an, daß Lösungen von Na. oleinic., die Cholesterin enthielten, nicht mehr hämolysierten, doch geht aus den Untersuchungsergebnissen von Kurt Meyer[6])

---

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1907. Bd. 57.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41 und 42.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 2—4.
4) Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38.
5) Comptes rendus. de la Société de Biologie. 1908, Bd. 64, Seite 677.
6) Archiv für Hygiene. 1908. Bd. 65.

hervor, daß der einfache Zusatz von Cholesterin zur Seifenlösung die hämolytische Wirkung nicht aufhebt.

Bei der Nachprüfung benutzte ich wie Meyer die Merckschen Präparate und konnte in Anlehnung an seine Versuchsanordnung zunächst sein Resultat bestätigen.

Tabelle I.

0,05 °/₀ Natr. olein in phys. Kochsalzlösung gelöst	1 °/₀ Cholesterin suspend. in phys. Kochsalzl.	5 °/₀ Emulsion mehrfach gewaschener Hammel-Erythrozyten	
0,05 ccm = 0,025 mg NaCl	—	1 ccm	0
0,1 ccm = 0,05 mg NaCl	—	do.	kompl. Hämolyse
0,1 ccm	0,1 ccm	do.	do.
do.	0,2 „	do.	do.
do.	0,5 „	do.	do.

Die Hammelblutemulsion wurde in der Weise hergestellt, daß ein bestimmtes Quantum defibrinierten Blutes mehrfach gewaschen und schließlich auf das 20fache des ursprünglichen Volumens gebracht wurde.

Die Röhrchen wurden mit physiol. Kochsalzlösung sämtlich auf 3 ccm aufgefüllt, und die Ergebnisse nach 3stündigem Verweilen der Röhrchen im Brutschrank festgestellt.

Wenn jedoch der zeitliche Ablauf kontrolliert wurde, so zeigte sich, daß der Cholesterinzusatz doch nicht ohne Wirkung geblieben war, wie aus dem Vergleich der beiden nachstehenden Tabellen (II u. III) hervorgeht.

Tabelle II.

0,05 °/₀ Natr. olein	5 °/₀ Hammel-Eryth.	Hämolyse	Nach
0,1 ccm	1 ccm	komplett	125 Min.
0,2 „	do.	do.	45 „
0,3 „	do.	do.	25 „
0,4 „	do.	do.	15 „
0,5 „	do.	do.	10 „

Tabelle III.

0,05 °/₀ Natr. olein	1 °/₀ Cholesterin	5 °/₀ Hammel-Eryth.	Hämolyse	Nach
0,1 ccm	0,1 ccm	1 ccm	komplett	200 Min.
0,2 „	do.	do.	do.	120 „
0,3 „	do.	do.	do.	80 „
0,4 „	do.	do.	do.	45 „
0,5 „	do.	do.	do.	35 „

Wurde das Cholesterin zunächst zur Seifenlösung gegeben und erst nach einer gewissen Zeit die Blutkörperchen zugefügt, so zeigte sich, daß mit steigenden Zeiten die Verzögerung des Eintritts der Hämolyse wuchs, während ein vermehrter Zusatz von Cholesterin ohne erhebliche Wirkung blieb.

Eine vollkommene Aufhebung der Hämolyse aber wurde erreicht, wenn nach Zufügung des Cholesterins (und der zur Auffüllung notwendigen Kochsalzlösung) das Cholesterinseifengemisch aufgekocht wurde. Die Blutkörperchen wurden nach erfolgter spontaner Abkühlung der Röhrchen eingebracht.

Selbst nach 12 Stunden war keine Spur von Hämolyse eingetreten (s. Tab. IV).

Tabelle IV.

0,05 % Natr. olein	1 % Cholesterin	5 % Hammel-Eryth.	Hämolyse
gekocht			
0,1 ccm	—	1 ccm	komplett
0,1 „	0,1 ccm	do.	0
0,2 „	do.	do.	0
0,3 „	do.	do.	0
0,4 „	do.	do.	0
0,5 „	do.	do.	0

Dieses Resultat wurde auch dann erzielt, wenn eine größere Quantität der entsprechenden Cholesterinseifen-Mischung nach dem Aufkochen abgesaugt wurde, wobei eine beträchtliche Menge Cholesterin auf dem Filter zurückblieb.

Diese hemmende Wirkung des Cholesterins könnte auf zwei Momenten beruhen. Entweder ist Cholesterin in Lösung gegangen und das gelöste Cholesterin schützt als solches direkt oder durch primäre Einwirkung auf die roten Blutkörperchen diese vor der Auflösung durch die Seife oder das Cholesterin hat sich an die Seife angelagert und die entstandene Verbindung wirkt nicht mehr hämolystisch.

Trifft die letzte Annahme zu, so muß in Betracht gezogen werden, daß Faust u. Tallqvist[1]) gezeigt haben, daß die Anlagerung von Cholesterin an die Ölsäure keinen Einfluß auf die hämolytische Wirkung ausübt, daß vielmehr der Cholesterin-Ölsäurester stark hämolytisch wirkt. Allerdings wäre denkbar, daß die Anlagerung des Cholesterins an eine andere Stelle des Moleküls diese Wirkung der Ölsäure bezw. ihres Salzes aufzuheben imstande ist.

1) l. c.

Da es durch Extraktionsversuche mit Äther nicht gelang, aus dem Seifencholesteringemisch eine Substanz zu isolieren, die sich einerseits vom Na. oleinicum anderseits vom Cholesterin unterschied, so wurde versucht, durch Ermittlung der quantitativen Verhältnisse die angeregten Fragen zu klären.

Es konnte festgestellt werden, daß 0,05 Proz. Natr. olein. in physiol. Kochsalzlösung recht beträchtliche Mengen Cholesterin, nämlich 0,18 Proz. beim mehrfachen Aufkochen zu lösen imstande ist. Andererseits zeigte sich, daß 0,05 Proz. Cholesterin noch nicht, wohl aber 0,1 Proz., also doppelt soviel als Seife in der Lösung vorhanden ist, hinreichen, um die Blutkörperchen vor der Hämolyse zu schützen.

Beruht nun dieser Schutz darauf, daß beim Aufkochen der Seifenlösung eine Anlagerung des Cholesterins stattfindet, so muß bei Hinzufügung einer bestimmten lösenden Dosis Seife zu einer Cholesterin-Seifenlösung, auch wenn diese einen Uberschuß von Cholesterin enthält, die Hämolyse ungehindert auftreten. Tatsächlich ergab sich aber folgendes Resultat. (Tab. V).

Tabelle V.

Natr. olein 0,05 % + Cholesterin 0,15 %	Seife 0,05 %	5 % Hammel-Blut	Hämolyse	Nach
0,2	0,2	1	komplett	120 Min.
0,4	0,2	1	do.	4 St.
0,6	0,2	1	0	6 „
0,8	0,2	1	0	6 „
1,0	0,2	1	0	6 „

Eine einfache rechnerische Uberlegung ergiebt, daß in den Röhrchen, in denen keine Hämolyse mehr eintrat, mindestens die doppelte Menge Cholesterin, die wie oben gesagt, zum Schutze notwendig ist, tatsächlich vorhanden war. Der Schutz gegen die neu hinzugefügten 0,2 ccm Seife trat aber ein, ohne ein nochmaliges Aufkochen, so daß also auf diese Weise die Möglichkeit einer beim Aufkochen erfolgenden Anlagerung ausgeschlossen werden konnte.

Zwar ist der Einwand noch möglich, daß beim ersten Aufkochen eine Verbindung entstanden sei, die als solche wiederum gegen die neu hinzugefügte Seife schützt. Dagegen aber spricht folgender Versuch.

Zu steigenden Mengen einer Cholesterinseifenlösung, welche die gerade schützende d. h. doppelte Menge Cholesterin enthielt, wurden

ebenfalls je 0,2 ccm reine 0,05 proz. Seifenlösung hinzugefügt. Hier trat nun die Hämolyse ungehindert (wenig verspätet) und zwar in allen Röhrchen annähernd gleichzeitig auf.

Damit scheint erwiesen, das gelöstes Cholesterin es ist, das die schützende Wirkung ausübt. Es blieb noch zu untersuchen, ob der Schutz etwa in der Weise stattfindet, daß das Cholesterin auf die roten Blutkörperchen direkt einwirkt, sie irgendwie festigt. Es wurde eine größere Menge einer Emulsien von gewaschenen Blutkörperchen mit einer nicht mehr lösenden Cholesterinseifenmischung zusammengebracht und ca. 12 Stunden im Brutschrank gehalten, dann abzentrifugiert und mehrfach gewaschen. Die hinzugefügte Seife bewirkte dann bei den Blutkörperchen ebenso schnell die Hämolyse wie bei einer entsprechenden Kontrollemulsion.

Aus alledem darf man wohl schließen, daß das Cholesterin vor der Seifenhämolyse dadurch schützt, daß es die Seife von den Lipoiden der roten Blutkörperchen gewissermaßen ablenkt.

Unter diesem Gesichtspunkte wurde weiterhin versucht, ob sich durch andere Lipoide ein ähnlicher schützende Effekt erzielen lasse. In der Tat gelang es, wie noch ausführlicher berichtet werden soll, mit einer Anzahl Substanzen, wie Kephalin, Cerebrosid, ja angedeutet auch mit Fettsäureseifen selbst, wie stearinsaurem Natron, einen Schutz gegen die Ölsäure - Seifenhämolyse zu erzielen. Interessant war dabei die Beobachtung, daß einzelne Körper (stearinsaures Natron, Kephalin) in einer gewissen Konzentration selbst hämolysierten, wenn sie aber mit einem andern hämolysierenden Lipoid zusammentrafen, keine Addition dieser Wirkungen, sondern im Gegenteil eine gegenseitige Abschwächung eintrat. Das aber darf wohl ähnlich, wie es oben für das Cholesterin gegenüber des Ölsäurehämolyse geschah, im Sinne einer physikalischen Beeinflussung gedeutet werden.

XXIV.

Aus dem Laboratorium der Medizinischen Klinik und des Pharmakologischen Instituts zu Heidelberg.

Zur Wirkung der Thyreoideastoffe.

Kurze Mitteilung von Privatdozent Dr. S. Schoenborn.

(Mit 2 Kurven.)

Im Verlaufe umfassenderer Versuche über die Möglichkeit der Erzeugung von thyreogenen Cardiopathien im Tierexperiment bezw. über die Wirkung von Thyreoideastoffen auf das Tierherz überhaupt sind mir einige Beobachtungen soweit bemerkenswert erschienen daß ich sie schon jetzt kurz veröffentlichen möchte.

Vorausgeschickt sei, daß es mir bisher nicht gelang, Basedow — bezw. Strumaherz — Symptome bei Tieren durch eine künstliche Hyperthyreoidisation zu erzeugen. Die Tiere (Kaninchen und Katzen) gingen entweder ein (so die meisten mit Thyreoidea gefütterten) oder sie zeigten doch keinerlei Symptome der genannten Art. Vielleicht waren an letzterer Tatsache die zu kurzen Beobachtungszeiten (längste Zeit nach Implantation 3 Monat), vielleicht ungenügende Quanten der eingeführten Thyreoidea Schuld. Letzteres wäre namentlich denkbar bei der Implantation und Einheilung einer zweiten Schilddrüse in der Milz (was übrigens bei Kaninchen leicht ausführbar ist), da das eingeführte Quantum eben nur eine Verdoppelung der normalen Thyreoidea darstellt und wir bei der Frage: ist Hyperthyreosis oder Dysthyreosis die Ursache der Symptome von Morbus Basedowii oder Kropfherz? uns über die Menge der zur Hyperthyreosis notwendigen Schilddrüsenstoffe durchaus im unklaren sind.

Auch die Prüfung der Vaguserregbarkeit bei thyreoidektomierten Tieren, die ich bei einer größeren Reihe von Tieren ausführte, ergab keine von den Resultaten Cyons u. A. abweichenden Tatsachen von Belang.

Dann prüfe ich, von einem anderen Gesichtspunkte ausgehend, die Wirkung von intravenös eingeführten Bestandteilen menschlicher normaler und pathologischer Thyreoidea auf Puls und Blutdruck der Tiere.

Die Versuchsanordnung war einfach die, daß in die Jugularvene verschiedene Mengen eines stets in gleicher Weise hergestellten Schilddrüsenextraktes mit Spritze oder Trichter eingeführt wurden und nun die Carotis der anderen Seite am Kymographion die Wirkung illustrierte. Ich benutzte als Versuchstiere meist Katzen (21 Stück), nur zweimal Kaninchen, kann daher bei der verschiedenen Anzahl der Versuchstiere über die etwaige Verschiedenheit der Wirkung bei verschiedenen Tierspezies nichts aussagen. Als Injektionsmaterial nahm ich, nachdem der Versuch fehlgeschlagen war, aus einer normalen Thyreoidea genügend Preßsaft zu gewinnen (300 Atm. Druck), mit Kochsalz-Glyzerin hergestellte Schüttelextrakte von steril (aber ohne Zusatz von Antisepticis) entnommenen menschlichen Schilddrüsen. Stets wurden möglichst genau gleiche Mengen Schilddrüsensubstanz mit entsprechenden Mengen der Glyzerin-Kochsalzmischung verabreicht. Ich benutzte 7 mal echte Basedowstrumen, in 16 Fällen gewöhnliche Strumen mit und ohne Herzerscheinungen. Das Material wurde mir teils von der hiesigen chirurgischen Klinik, teils von der Würzburger chirurgischen Klinik, zum großen Teile von Herrn Professor Hofmeister in Stuttgart in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt und umfaßt nur zuverlässig beobachtete Fälle.

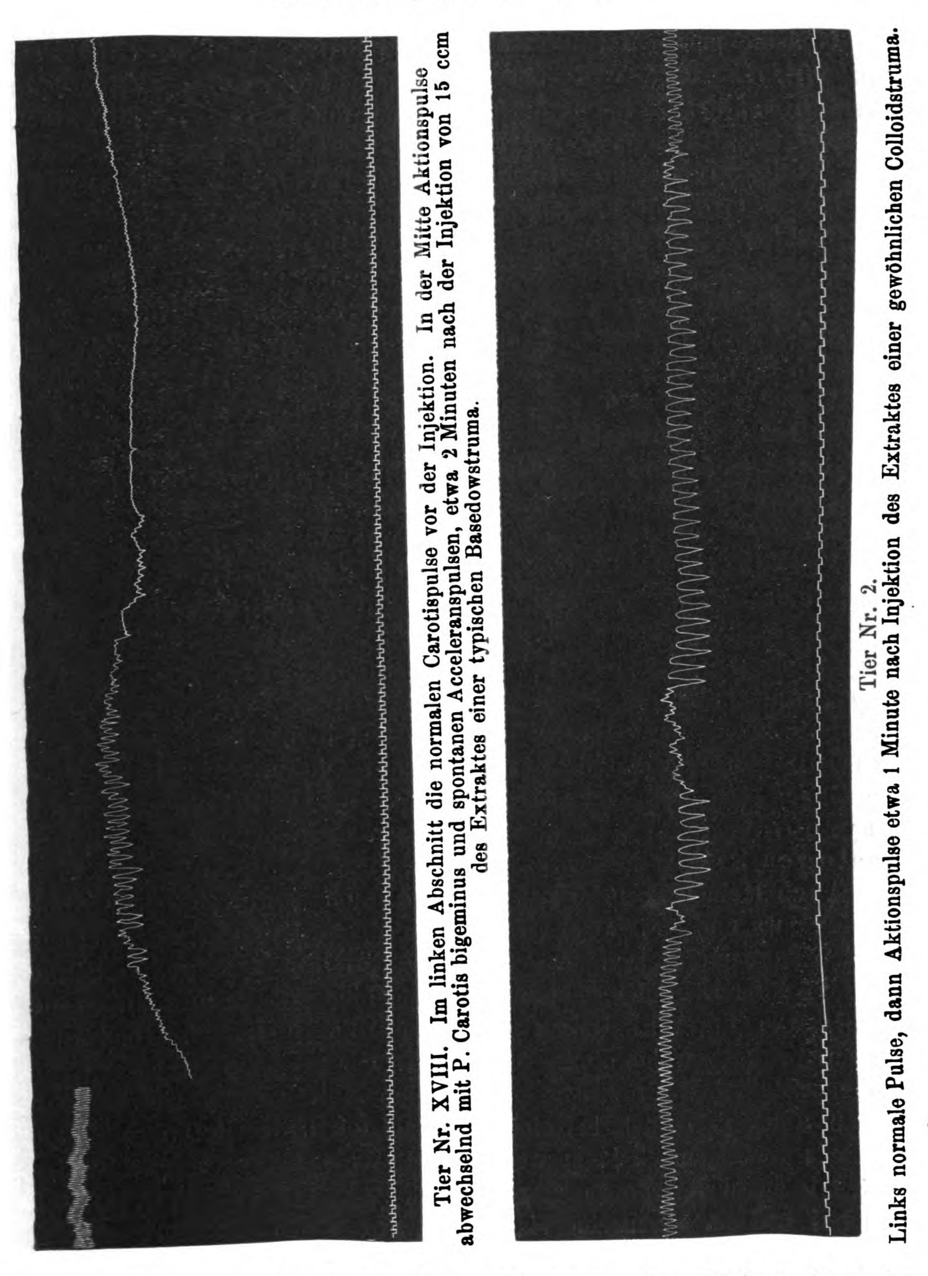
Die wichtigsten Punkte der Resultate kann ich in wenigen Worten zusammenfassen. Die Wirkung auf Blutdruck und Puls (nur von diesen will ich ja reden) war nicht in allen Fällen gleich; selbst die regelmäßigste Folge, die Blutdrucksenkung, war in 4 Fällen nur angedeutet; schwerere Einwirkungen fanden sich bei 13 Tieren, Aktionspulse traten bei 6 Tieren auf. Die Beschaffenheit der Thyreoidea aber, d. h. speziell der Unterschied im Einflusse eines von einer Basedowstruma, oder einer gewöhnlichen Struma stammenden Extraktes, erwies sich nur insofern als auffallend, als unter den ganz oder annähernd negativen (4) Fällen sich keine befanden, die mit einem Basedowstrumaextrakt behandelt waren. Dagegen traten z. B. Aktionspulse auf teils nach Injektion von Strumen mit, teils von solchen ohne Basedowerscheinungen (übrigens bei keinem der beiden Kaninchen, ohne daß ich natürlich bei der geringen Zahl der Versuchstiere in dieser Richtung einen Vergleich zwischen den beiden Tierarten ziehen möchte).

Der Verlauf der Experimente war im allgemeinen ein typischer. Schon $^1/_4$—$^1/_2$ Minute nach der Injektion trat als erstes Symptom eine mehr oder minder erhebliche Blutdrucksenkung (bis auf 22 Proz. des Anfangsdruckes!) ein, die auch bei den obengenannten 4 „negativen“ Fällen nie völlig fehlte und bis zu einigen Minuten Dauer anhielt. Wenige Sekunden nach dem Eintritt der Blutdrucksenkung zeigte sich in allen Fällen (außer zweien der sog. „negativen“) eine Veränderung der Pulsfrequenz meist im Sinne einer Pulsverlangsamung, gewöhnlich mit gleichzeitigem Kleinerwerden der einzelnen Welle.

Beim Nachlassen der Blutdrucksenkung stellten sich dann in den erwähnten 6 Fällen die von Cyon sog. Aktionspulse, d. h. seltene und große Pulse ein, die er auf die gleichzeitige Reizung von Vagus- und Acceleransfasern bezieht. Danach kehrt der Druck langsam wieder zur Norm bezw. annähernd zur Norm zurück, während die Pulszahl bisweilen verlangsamt bleibt, bisweilen zunimmt. Durch erneute Injektionen wird in der Regel das gleiche, aber schwächere Bild hervorgerufen, nur die Blutdrucksenkung bleibt schließlich eine dauernde und die Tiere sterben unter weiterem Absinken des Druckes; einige wurden vorher getötet. In zweien der sog. „negativen“ Fälle trat gleichzeitig mit geringer Drucksenkung eine vorübergehende geringe Pulsbeschleunigung ohne Veränderung der Pulsgröße hervor.

Von sonstigen Symptomen beobachtete ich bei 2 Tieren allgemeine Krämpfe (einmal bei Injektion des Extraktes einer einfachen, einmal einer Basedowstruma). Auf etwaige Pupillenveränderungen achtete ich bei den ersten 10 Tieren nicht; bei den übrigen konnte ich gröbere Veränderungen der Pupillenweite nicht feststellen.

Bemerkenswert erscheint mir außer den 2 Fällen, deren Kurven unten folgen, der Fall von Tier IX. Das Tier (Katze) erhielt zuerst 5 ccm des Extraktes einer frisch exstirpierten normalen Thyreoidea (path.-anat. Untersuchung!) dann 5 ccm des Extraktes des zweiten, den Befund einer Kolloidstruma gebenden Lappens der gleichen Thyreoidea (das normale Gewebe des andern Lappens war durch Zufall exstirpiert worden). Nach beiden Injektionen, allerdings nach der zweiten etwas stärker, stellten sich deutliche Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung, aber keine Aktionspulse ein. — Es sei noch bemerkt, daß die Schilddrüsen der operierten Katzen selbst sich nie strumös verändert zeigten. Auf die Hypophysen wurde nicht speziell geachtet.



Tier Nr. XVIII. Im linken Abschnitt die normalen Carotispulse vor der Injektion. In der Mitte Aktionspulse abwechselnd mit P. Carotis bigeminus und spontanen Acceleranspulsen, etwa 2 Minuten nach der Injektion von 15 ccm des Extraktes einer typischen Basedowstruma.

Tier Nr. 2.
Links normale Pulse, dann Aktionspulse etwa 1 Minute nach Injektion des Extraktes einer gewöhnlichen Colloidstruma.

Allzu weitgehende Schlüsse will ich aus dem kleinen Material nicht ziehen. Immerhin scheint es mir zu folgenden Bemerkungen zu berechtigen:

1. Eine prinzipielle Verschiedenheit in der Wirkung intravenös injizierter Extrakte von Basedowstrumen und von gewöhnlichen Strumen auf das Herz- und Gefäßsystem der Katze besteht nicht. Vielleicht besteht aber ein gradueller Unterschied in der Art, daß die Basedowstrumen im allgemeinen größere Veränderungen machen.

2. Es erscheint namentlich im Hinblick auf die Mitteilungen von Falta, Eppinger und Rudinger[1]) und von Kraus und Friedenthal[2]) bemerkenswert, daß sich bei der Katze nach einfacher Injektion des Schüttelextraktes gewöhnlicher Strumen (zweimal) und Basedowstrumen (viermal) die Aktionspulse erzielen lassen, die nach Cyon als gleichzeitige Reizung von Vagus und Sympathicus aufzufassen sind und die Kraus und Friedenthal durch gleichzeitige Infusion von Schilddrüsenpreßsaft und Suprarenin hervorrufen konnten. Ich finde in der Literatur eine der meinen entsprechende Beobachtung bisher nicht mitgeteilt. Die der Suprareninwirkung zugehörende Komponente der „Aktionspulse“ ist zwar nach Kraus und Friedenthal möglicherweise auch durch artfremdes Eiweiß zu erzielen; immerhin bleibt die Tatsache auffällig, daß — wenn wir a priori die Zuführung fremden Eiweißes in den Schüttelextrakten der Kröpfe zugeben — eben doch keineswegs in allen Fällen eine „Suprarenin“ — (oder ähnliche) Wirkung beobachtet werden konnte. Jedenfalls vermag also unter Umständen die Injektion von Thyreoideaextrakten — und zwar am häufigsten von Basedowstrumen — gleichzeitig das Bild der bekannten Thyreoideasaftwirkung und einen der Adrenalinwirkung analogen Effekt hervorzurufen.

Auch meine Versuche sprechen demnach zugunsten der auch von Kraus und Friedenthal angenommenen Korrelation zwischen Thyreoidea und Nebennieren beim Basedow, und zwar im Sinne einer fördernden Korrelation. Sie sprechen aber auch für eine nahe verwandte Wirksamkeit des gewöhnlichen Kropfes und der Basedowstruma, wobei die Basedowstruma die gleichen Eigenschaften des gewöhnlichen Kropfes in gesteigertem Maße zeigen würde. Ich betone aber, daß auch bei einer allgemeinen Gültigkeit dieser Resultate natürlich noch keineswegs der Beweis einer reinen Hyperthyreosis beim Basedow geführt ist, und zweitens vor allem, daß es sich bei meinen Versuchen bisher nur um die Beeinflussung von Puls und Blutdruck handelte. Weitere Beobachtungen werden die übrigen Wirkungen auf den Organismus speziell bei Injektion von Basedowstrumaextrakten zu prüfen haben.

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1908. 2) Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38.

XXV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii.

Von

Dr. A. Fraenkel, Badenweiler-Heidelberg.

(Mit 6 Kurven im Text.)

Wenn man heute als feststehend betrachten darf, daß der wirksame Bestandteil der Nebenniere, dauernd im Blute kreist, so sind die Bemühungen gerechtfertigt, wahre Werte für den Gehalt des Blutes an Adrenalin unter normalen und pathologischen Bedingungen zu suchen. Versprechen doch quantitative Untersuchungen dieser Art klärend auf die wichtige Frage zu wirken, ob das Adrenalin es ist, das unter normalen Verhältnissen den Gefäßtonus auf seiner Höhe hält und ob seine gesteigerte Sekretion Ursache der Hypertonie. spez. bei chronischer Nephritis ist.

In Anbetracht der minimalen Mengen und der leichten Zerstörbarkeit des Adrenalins ist ein quantitativer Nachweis im Blut auf chemischem Wege nicht ausführbar. Auch eine kolorimetrische Bestimmung mit der auf Vulpian (1856) zurückgehenden und von Moore (1895) wieder gezeigten Eisenchloridreaktion wäre wohl nicht empfindlich genug für quantitative Bestimmungen und kommt für das Studium dieser Frage daher nicht in Betracht. Nur vom Nachweis des Adrenalins mit physiologischer Methodik ist ein Erfolg zu erwarten.

Mit physiologischer Methode hat als erster Batelli[1]) Werte des Blutadrenalingehaltes zu gewinnen gesucht. Er verglich die Höhe der Blutdrucksteigerung nach intravenöser Injektion eingeengten Hundeserums mit der Wirkung verschiedener Adrenalinlösungen auf

1) Compt. rend. de la Soc. biolog. 1902.

den Blutdruck des Kaninchens und stellte durch solch vergleichende Versuche fest, daß der Gehalt des normalen Hundeserums an Adrenalin etwa 1 : 10 bis 1 : 20 Millionen betrage. Diese Untersuchungen hatten zur Vorraussetzung, was erst später von Kretschmer unter Straub[1]) als richtig erwiesen ist, daß bei diskontinuierlicher intravenöser Adrenalinzufuhr mit einer bestimmten Menge der gleiche blutdrucksteigernde Effekt beliebig oft hintereinander erzeugt werden kann. Dagegen ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß das im Hundeblut vorhandene Adrenalin den chemischen Prozeduren der Einengung Stand hält und mit Rücksicht hierauf ist es fraglich, ob die von Batelli gewonnenen Zahlen als wahre Werte gelten können. Den Nachweis des Vorhandenseins von Adrenalin im Blut des Menschen hat Batelli aber wohl als erster erbracht.

Bei diesen und ähnlichen Versuchen war immer das ganze Tier zu physiologischen Wertbestimmungen benützt worden.

In Gegensatz hierzu lernten wir in den letzten Jahren einzelne, isolierte überlebende Organe, das Froschauge, Gefäßstreifen vom Rind und den Kaninchenuterus als hochempfindliche Testobjekte für Adrenalin kennen. Wir verdanken diesen neuen Methoden wertvolle Fortschritte in der Adrenalinämiefrage.

Meltzer und Auer[2]) haben die Entdeckung gemacht, daß Adrenalin auf den in situ belassenen Froschbulbus mydriatisch wirkt und haben auf die Verwendbarkeit des Froschauges als Adrenalinreagens aufmerksam gemacht. Sie erwähnen[3]), daß die Reaktion auch am enukleierten Bulbus eintritt. Darauf hat dann Ehrmann[4]) im hiesigen Institute festgestellt, daß der enukleierte Froschbulbus für Adrenalin weit empfindlicher ist als der in situ belassene, und hat auf diese Beobachtung eine quanitative Methode der Adrenalinbestimmung begründet. Er konnte zeigen, daß Adrenalin bis zu einer Verdünnung von 1 : 20 Millionen noch auf den Dilatator pupillae wirkt, und daß auf diese Weise noch 0,000025 mg Adrenalin nachgewiesen werden können. Am Kaninchen ist es ihm gelungen zu beweisen, daß Adrenalin dauernd aus der Nebenniere in den

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907.

2) American. Journ. of Physiol. 1904. XI. S. 449.

3) Anmerkung: Dieser in der deutschen Publikation Herrn Prof. Meltzers (Zentralblatt für Physiologie 1904 Nr. 11) nicht enthaltene Hinweis ist Herrn Dr. Ehrmann und mir damals leider entgangen. Ich habe deshalb mit Rücksicht auf die Anmerkung auf Seite 158 dieses Archivs Band 59 Herrn Kollegen Fraenkel gebeten, den Sachverhalt in dieser Weise richtig zu stellen. R. Gottlieb.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53 u. 55. S. 190.

Kreislauf eintritt. Er berechnet, daß das aus der Nebennierenvene in die Cava fließende Blut Adrenalin in einer Konzentration 1 : 1 Millionen bis 1 : 10 Millionen enthält. Er ging so vor, daß er das Blut aus einem Stück der Cava unter der Einmündungsstelle der Nierenvenen entnahm. Das Stück war proximal und distal abgebunden, ebenso fast alle in dieses unterbundene Stück einmündenden Venen mit Ausnahme der Nebennierenvene. Waterman und Smit[1]), die Ehrmanns Untersuchungen folgten, entnahmen das Blut direkt der Cava. Es ist einleuchtend, daß sie dann den Adrenalingehalt geringer fanden — nur 1/5 von dem Ehrmannschen. Denn Ehrmann hatte durch seine Anordnung nahezu unverdünntes Nebennierenblut erhalten und geprüft, während die holländischen Autoren das Cavablut untersuchten, in welchem das Nebennierenvenenblut schon erheblich verdünnt ist.

Die Froschbulbusmethode hat den Nachteil, nicht graphisch und für viele Zwecke wohl auch nicht empfindlich genug zu sein. Es gelingt bei ihrer Anwendung nicht, mit Blut, das aus der Carotis genommen ist, resp. mit Serum dieses Blutes die Adrenalinreaktion zu erzielen. Auch das Serum gesunder Menschen verändert, wie Wiesel und Schur[2]) festgestellt haben, die Froschiris nicht, während diese Autoren angeben, durch das Serum von Nephritikern deutliche Pupillenerweiterungen erhalten zu haben.

Der Froschpupillenmethode an Empfindlichkeit überlegen ist die von O. B. Meyer[3]) unter Frey ausgebildete Gefäßstreifenmethode; sie hat auch den Vorzug, eine graphische Methode zu sein. Ein unter bestimmten Kautelen konserviertes Stück der Rindenarterie bleibt etwa 5 Tage lang reizbar und spricht auf eine Adrenalinlösung noch in der Verdünnung von 1 : 100 Millionen mit einer charakteristischen Kontraktion an. So sind mit dieser Methode noch Adrenalinmengen von 0,000015 g in 15 ccm Ringerlösung nachweisbar und auch das Serum des Rindes gibt Kontraktionen, die durchaus den Adrenalinkontraktionen ähnlich sind. Schlayer[4]) hat nach dieser Methode auch im Menschenserum Adrenalin nachgewiesen. Die Frage des Gehaltes des Blutes an drucksteigernden Substanzen bei chronischer Nephritis glaubt er aber auf Grund neuerer Untersuchungen mit der Methode nicht entscheiden zu können, weil sie einen erhöhten Adrenalingehalt des Blutes

1) Arch. f. Physiol. Bd. 124, 1908.
2) Wien. klin. Wschr. 1907 No. 23.
3) Zeitschr. f. Biol. 1906.
4) Münch. med. Wschr. 1907 Nr. 46, 1908 Nr. 50.

nur dann anzeige, wenn gleichartiges Blut auf gleichartige Arterien einwirkt. Auf diesen artspezifischen Charakter der Reaktion führt Schlayer die schwankenden und paradoxen Resultate, die er an der Rindsarterie mit menschlichem Serum erhalten hat, zurück. Sie lassen sich vielleicht zwangloser dadurch erklären, daß Schlayer nach dem Vorgange Meyers die Kontraktionsgröße des Gefäßstreifens als Maßstab benützt hat. Dieselbe dürfte aber nicht oder nur unter besonderen Umständen in einer so einfachen Beziehung zur Adrenalinkonzentration stehen. Die Präparate überlebender Gefäßstreifen sind in ihrer Vitalität und Kontraktilität viel zu variabel, als daß auch bei Verwendung mehrerer Präparate für einen Versuch die Höhe der Kontraktion zu einem Urteil über die Stärke des angewandten Reizes berechtigen könnte. Da das Gefäßstreifenpräparat keine automatischen Bewegungen zeigt, so fehlt ein Kriterium für den Grad der Anspruchsfähigkeit des einzelnen Objektes. Man konnte sich höchstens durch elektrischen Reiz davon überzeugen, daß das Präparat überhaupt anspricht.

In dieser Beziehung ist der überlebende Kaninchenuterus dem Gefäßstreifen als Testobjekt überlegen. Acconi[1]) und nach ihm Franz[2]) haben schon die automatischen Bewegungen des isolierten Uterus und den Einfluß pharmakologischer Agentien auf sie an Stücken exstirpierter tierischer und menschlicher Gebärmutter exakt nachgewiesen, aber Kurdinowsky[3]) hat das Verdienst, den Uterus getrennt vom Körper tagelang überlebend erhalten zu haben, und er konnte schon zeigen, wie „Adrenalin in den schwächsten Konzentrationen energischer auf die Gebärmutter wirkt als alle anderen Mittel, welche man als für sie spezifisch ansieht.“ Kurdinowsky hielt es für nötig, die Gebärmutter, um sie überlebend zu erhalten, von einem mitexstirpierten Stumpfe der Aorta aus mit Lockescher Lösung dauernd zu durchspülen. Kehrer[4]) hat dann diese komplizierte Anordnung nach dem Prinzip des Verfahrens, das Magnus[5]) für den überlebenden Darm ausgearbeitet hatte, erheblich vereinfacht, indem er pharmakologische Studien an kleinen Stücken tierischer Uteri machte. Er hat vor allem am Katzenuterus gearbeitet, aber auch schon die Wirkung des Adrenalins auf die spontanen Bewegungen des Uterus von Kaninchen beschrieben. Diese im hiesigen

1) Giornale delle Reale Acc. di Med. di Torino. 1891 Nr. 7 und 8.
2) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XIV.
3) Engelm. Arch. f. Phys. 1904 Suppl. 3.
4) Arch. f. Gynaek. Bd. 81 H. 1.
5) Pflüg. Arch. f. Phys. Bd. 102 1904.

Institut geübte Methode habe ich für die Beantwortung der folgenden Fragestellungen benutzt:

Enthält das Blut nierengesunder Menschen Adrenalin? Ist der Adrenalingehalt des Blutes bei chronisch interstitieller Nephritis und bei Basedowerkrankung von der Norm verschieden?

Methodik.

Die zur Untersuchung dienenden 20—30 ccm Blut (auch kleinere Mengen von etwa 10 ccm würden genügen) wurden meist im Laufe des Vormittags aus einer Cubitalvene abgelassen, und zwar direkt ins Zentrifugenglas. Zentrifugieren von 1—2 Stunden ergibt ein farbloses Serum.

Als Präparat dienten Stücke vom Kaninchenuterus. Verwendbar sind nur kräftige Organe ausgewachsener aber nicht trächtiger Tiere, oder jedenfalls nur solcher Tiere, die in den allerersten Anfängen der Gravidität stehen. Man lernt bald durch Inspektion der Vulva und der Milchdrüsen die geeigneten Tiere erkennen. Die Tiere werden mit Nackenschlag getötet. Einige Male nur wurde der Uterus am lebenden Tiere in Äthernarkose exstirpiert. Auf die Schädlichkeit großer Ätherdosen für die Uterusbewegung hat aber schon Kehrer aufmerksam gemacht. Die Uterushörner werden beiderseits frei präpariert und an Fäden angeschlungen, der Uterus vom Ligamentum latum und der Vagina getrennt, an der durchtrennten Vagina gefaßt und in die körperwarme sauerstoffgesättigte Ringerlösung gebracht. Die ganze Präparation muß unter äußerster Schonung des auf jeden mechanischen Reiz stark reagierenden Organes vor sich gehen. Je weniger das Organ bei der Herausnahme geschädigt wird, um so eher beginnen seine spontanen Bewegungen und desto rascher ist es für den Versuch brauchbar. 3—4 Stunden nach der Exstirpation ist der Uterus für die Prüfung am geeignetsten.

Der benutzte Schreibapparat ist dem von Kehrer für die Uterusmethode und dem von Meyer für die Gefäßstreifenmethode nachgebildet. Er besteht aus einem 15 ccm fassenden Glaszylinder, der, mit Ringerlösung gefüllt, in einem auf 38° C gleichmäßig eingestellten Wasserbade steht. In diesem Wasserbade hat auch eine mit Sauerstoff-Ringerlösung gefüllte Schale Platz, in welcher der Uterus nach der Exstirpation provisorisch untergebracht wird. Der Boden des Zylinders wird von einem Kautschukpfropfen gebildet und ist doppelt durchbohrt. Durch eine Glasröhre dringen Perlen aus einer Sauerstoffbombe, durch eine andere kann der Inhalt des Zy-

linders nach außen entleert werden. In diesem Zylinder wird ein etwa 1 1/2 cm langes Stück des Uterus gebracht, dessen eines Ende mit einem Faden an der rechtwinklig umgebogenen senkrechtstehenden Glasröhre befestigt ist, dessen anderes Ende durch eine Serre-fine und senkrechten Faden mit einem doppelarmigen, um seine Horizontalachse drehbaren Hebel verbunden ist. Dieser schreibt seine Bewegungen auf ein Kymographion bei langsamer Gangart (1 cm = ½ Min). Die Glasröhre, an der das untere Ende des Präparats befestigt ist, hat oben eine trichterförmige Erweiterung, und unten am umgebogenen Ende eine kleine Öffnung, so daß ohne Wasserwirbel und ohne jede Bewegung des Organs die Lösungen in dem Zylinder gewechselt werden können.

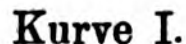
Mit dieser Versuchsanordnung wurden 50 Kaninchenuteri als Testobjekte für Adrenalin und Blutserum verwandt, und zwar von jedem Uterus mindestens 4, meist 6 bis 8 Stücke, sodaß es sich im ganzen um Resultate aus über 300 Einzelversuchen handelt. Jedes Stück wurde nur einmal benutzt. Zunächst wurde die Empfindlichkeitsschwelle des Kaninchenuterus für Adrenalin gesucht. Wir benutzten Suprarenin Höchst in der im Handel befindlichen Form. Bei der Prüfung am Kaninchenuterus wird es von dem kristallinischen Adrenalin von Parke Davis u. Co., das uns in geringer Menge zu vergleichenden Untersuchungen zur Verfügung stand, an Wirksamkeit nicht übertroffen.

Das richtig suspendierte Präparat des nicht geschädigten überlebenden Kaninchenuterus schreibt, sobald es mit dem Hebel in Verbindung gebracht ist, Wellenlinien auf die Trommel des Kymographion, die meist gleiche Intervalle haben, und deren Fußpunkte immer auf dieselbe Abszisse zurückkehren. Die Größe der Kontraktionen und ihrer graphischen Registrierung hängt, gleichbleibenden Hebel vorausgesetzt, von der Größe des verwandten Uterusstückes und seiner Vitalität ab.

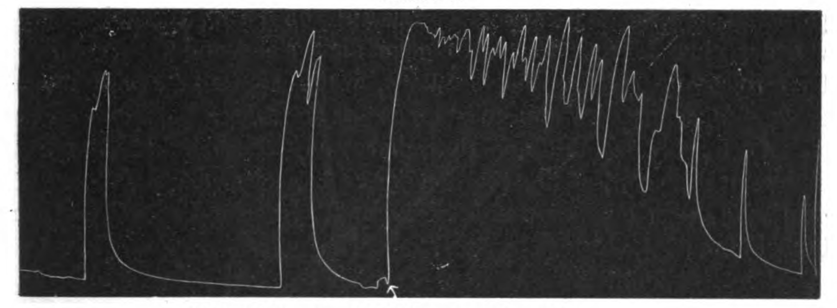
Wenn das Präparat diese Eigenbewegung nicht zeigte, wurde es, auch wenn es für thermische und chemische Reize noch anspruchsfähig war, im Interesse gleichartiger Versuchsbedingungen als Testobjekt verworfen.

Wird die Ringerlösung aus dem Versuchszylinder durch die Öffnung im Boden abgelassen, und läßt man durch die Glasröhre gleichzeitig wirksame Adrenalinlösung zufließen — das Organ bleibt nur einige Sekunden von Flüssigkeit entblößt — so tritt ganz unabhängig davon, ob sich die Einwirkung auf eine Kontraktionswelle aufsetzt oder ob sie in der Pause zwischen 2 Kontraktionen ein-

setzt, eine typische Veränderung der Kurve ein. Es steigt der Hebel rasch und mächtig über den Gipfel der höchsten Normalwelle an, besonders dort, wo die Normalwellen nicht maximal waren und bleibt bald unter zessierender Bewegung bald unter kleinen Exkursionen für einige Minuten auf der Höhe, um dann langsam unter großen Exkursionen, deren Fußpunkte sich erst allmählich senken, gewissermaßen lytisch zur Abszisse abzufallen und in die Bewegungsart vor

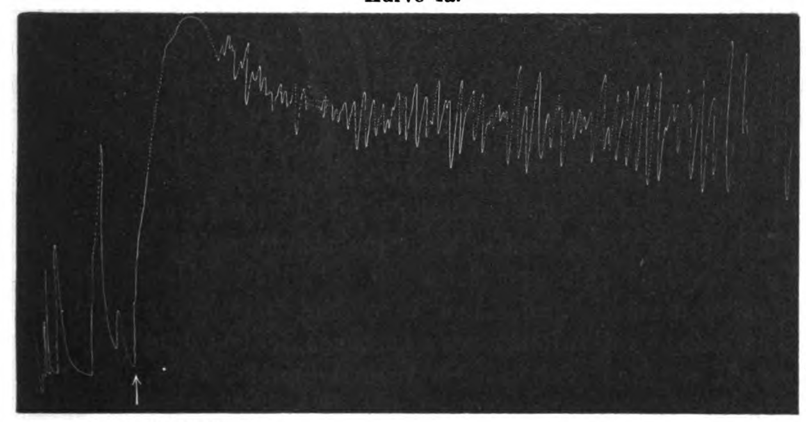


Kurve I.



Adrenalin 1 : 10 Millionen Adrenalin

Kurve Ia.



Adrenalin 1 : 20 Millionen

Einwirkung des Giftes zurückzukehren. Dieses Kurvenbild der Adrenalinwirkung ist der Ausdruck vorübergehender maximaler Verkürzung des Präparates, einer rasch eintretenden und langsam sich lösenden oft bis zur Tetanie ausgebildeten Steigerung des Tonus. (Kurve I und Ia.)

Uterusstücke sowohl vom Horn als vom Uteruskörper antworten in dieser Weise noch auf Adrenalinlösung in der Konzentration von 1 auf 20 Millionen. Zuweilen, aber nicht konstant, haben Präparate

auch auf niederere Konzentrationen angesprochen, doch habe ich nie ein Präparat gefunden, das noch ansprach, wenn die Verdünnung über 1 auf 30 Millionen lag.

Die Größe der Kontraktionen, der Reizeffekt, ist aber nur in gewissen Grenzen abhängig von der Größe der angewandten Giftdosis. Lösungen von 1 : 100000 übertreffen wohl die Wirkungen von Lösungen wie 1 : 20 Millionen. Dagegen ist bei schwächeren Konzentrationen der Ausschlag nicht mehr der Konzentration proportional und die Wirkung einer Lösung von 1 : 1 Million läßt sich von der einer Lösung 1 : 20 Millionen nicht sicher unterscheiden. Es hieße also die Methode überschätzen, wenn man die Verkürzungsgröße des Präparates als Maßstab benützen wollte.

Auch bei der Prüfung tierischer und menschlicher Blutseren gingen wir so vor, daß wir den Verdünnungrad suchten, bei dem man noch eine einwandfreie charakteristische Tonussteigerung herbeiführen konnte.

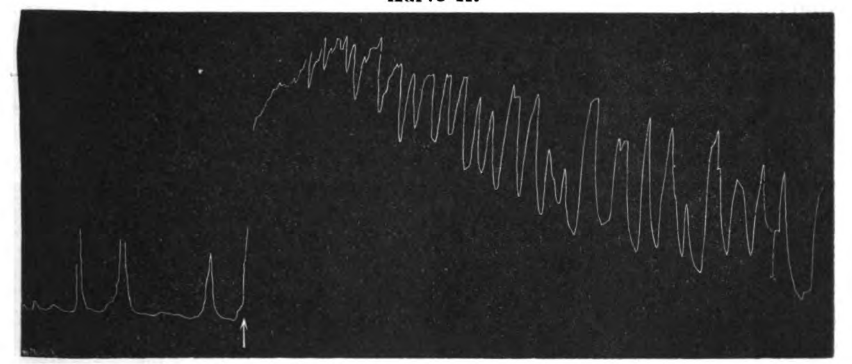
Die Empfindlichkeit unseres Testobjektes und seine Überlegenheit über den Froschbulbus zur Serumprüfung auf Adrenalin zeigt sich schon bei der Auswertung der Seren von Kaninchen und Katzen. Nach Ehrmann reagiert die Pupille des enukleierten Froschauges nur auf Serum, das aus Nebennierenvenenblut stammt, aber nicht auf das aus peripherem Blut gewonnene. Das überlebende Uteruspräparat aber spricht sogar auf zu gleichen Teilen verdünntes Serum des Kaninchens und auf Katzenserum, einmal sogar in der Verdünnung 1 : 20 kräftig an. Nach Ehrmann erweitert selbst Katzencavaserum die Froschpupille nicht mehr maximal.

Die Veränderung der Uterusstücke durch menschliches Blutserum hat durchaus den gleichen Charakter wie eine Adrenalinwirkung, und es ist unmöglich, an einem Kurvenbild den durch Adrenalin gesetzten Reiz von dem Reiz eines wirksamen Serums zu unterscheiden. (Kurve II und IIa.) Schon diese Analogie spricht dafür, daß Adrenalin im Blutserum vorhanden ist, d. h. daß wir bei unseren Reaktionen wirklich Adrenalinreaktionen vor uns haben. Ein Beweis für diese Annahme liegt aber erst in der Übereinstimmung verschiedener Methoden, die auf die verschiedenen physiologischen Wirkungen des Adrenalin begründet sind.

Im Gegensatz zu den widersprechenden Resultaten jener Versuche, bei denen man mit Serum eines Tieres bei einem anderen Blutdrucksteigerung hervorruft, sind die Experimente an Froschpupille, an den Streifen der Rinderarterie und Kaninchenuterus, insofern eindeutig, daß bei allen dreien das menschliche Serum genau die gleiche

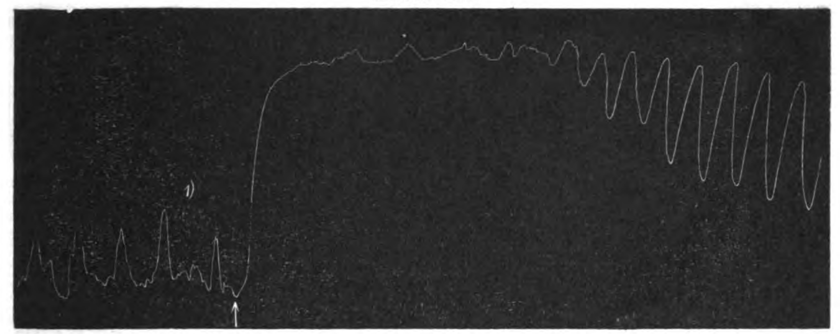
Reaktion zur Folge hat, wie Adrenalin, und speziell von unserem Objekt läßt sich sagen, daß kein anderes der zahlreichen, bis jetzt versuchten Agentien (s. Kehrer) zu den gleichen Affekt führte, der für Adrenalin und Blutserum charakteristisch ist. O. B. Meyer und Schlayer wiesen darauf hin, daß das Enteiweißen die Wirkung eines Serums auf den Gefäßstreifen nicht abschwächt und Schlayer hat nachgewiesen, daß bei Serum gerade so wie bei Adrenalinlösung

Kurve II.



Normalserum 1 : 2

Kurve IIa.



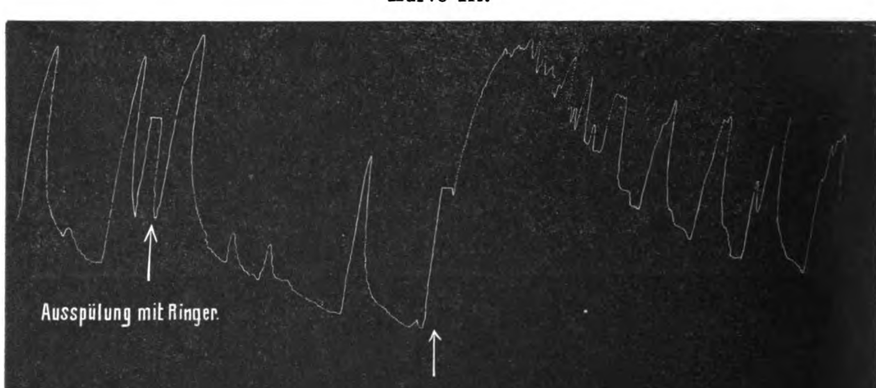
Normalserum 1 : 5

die Einengung im Vakuum zu einer Abschwächung führt, während die Dialyse bei beiden die Wirkung auf das überlebende Gefäß nicht beeinträchtigt. Auch wir haben gesehen, daß längeres Stehenlassen an der Luft oder gar im Wasserbad in gleicher Weise auf Serum wie auf Adrenalinlösung abschwächend wirkt. Dies alles sind wertvolle Parallelen zwischen Blutserum und Adrenalinlösung. Wie durch diskontinuierliche Zufuhr nicht toxischer Adrenalindosen die Blutdrucksteigerung beliebig oft wiederholt werden kann, so ist man auch in

der Lage, am Uteruspräparat mehrere Adrenalin- aber auch Serumwirkungen hintereinander herbeiführen, wenn man nur nach jeder Wirkung aus dem Präparat die wirksame Lösung gründlich ausspült. Die erneute Anspruchsfähigkeit des ausgewaschenen Präparates spricht dafür, daß auch am Kaninchenuterus Adrenalin im Sinne Straubs als Reizgift wirkt und daß das Serum dem gleichen Typus folgt, indem für die Wirkung beider die Differenz der Konzentration in der umgebenden Flüssigkeit und im Zellprotoplasma maßgebend ist.

Indem wir somit von der begründeten Annahme ausgingen, daß unsere Testmethode in der Tat Adrenalin im Blutserum nachweist, haben wir zunächst eine Reihe von Seren, die von Nieren-

Kurve III.



Serum eines Nephritikers 1 : 5 (Verdünnung 1 : 10 unwirksam)

gesunden stammten, physiologisch ausgewertet und dann ihren Adrenalingehalt mit dem von solchen Blutsorten verglichen, die Kranken entnommen waren, die an Nephritis litten.

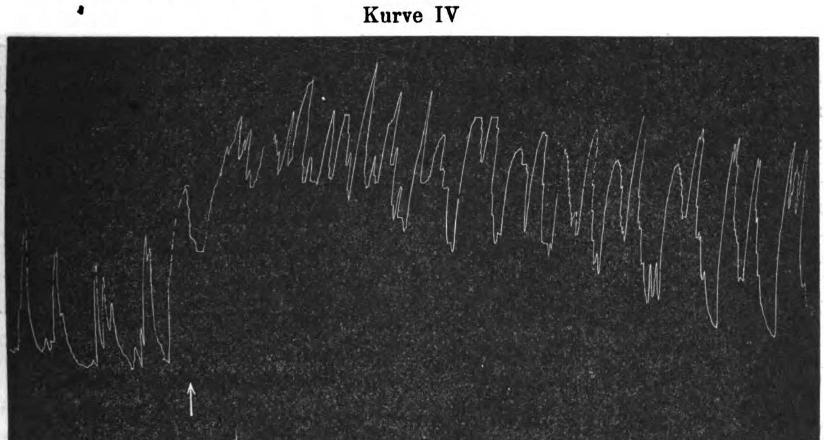
I. Ich habe das Blut von 10 Kranken der psychiatrischen Klinik untersucht. Es handelte sich um die verschiedenen Geisteserkrankungen, körperlich aber waren alle Untersuchten gesund, spez. hatten sie keine Herzhypertrophie, keine Blutdrucksteigerung, kein Eiweiß im Urin, und normale Temperaturen.

Alle Seren wirkten unverdünnt in charakteristischer Weise, aber auch wenn man das Serum mit Ringerlösung im Verhältnis 1 : 5 und 1 : 10 verdünnte, trat das bekannte Adrenalinphänomen auf, einigemale sogar noch bei Verdünnungen des Serums von 1 : 20 und 1 : 40, dreimal sogar bei einer Verdünnung von 1 : 50. Über

diese Verdünnungsgrade hinaus ist es in keinem Falle mehr gelungen, nachweisbare Wirkungen auf den Uterus herbeizuführen. Wenn wir das Serum unverdünnt einen Tag konservierten, hatte es seine Wirksamkeit verloren.

II. Blut von Kranken mit chronischer interstitieller Nephritis (aus der medizinischen Klinik in Heidelberg) haben wir 7 mal zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Alle Kranken hatten Eiweiß, alle erhöhten Blutdruck, der niederste betrug 245 ccm Wasser, der höchste 320 ccm Wasser. Zumeist durften wir, um noch deutliche Ausschläge zu erzielen stärkere Verdünnungen als 1 : 10 Ringer nicht anwenden, in der Verdünnung 1 : 20 war das Serum wiederholt unwirksam, nur einmal hat ein Serum in der Verdünnung 1 : 50 angesprochen. Darüber hinaus verlor sich die Wirksamkeit jeden Serums.

Kurve IV



Serum eines Basedowkranken 1 : 400

III. Blut von Basedowkranken (aus der medizinischen Klinik in Straßburg und dem Mannheimer städtischen Krankenhaus).

Viel wirksamer erwies sich das Blut dieser Kranken, es standen uns leider nur 3 ausgesprochene Krankheitsfälle zur Verfügung. Um aber unsere überraschenden Resultate zu sichern, haben wir jeden unserer Fälle zweimal und zwar zu verschiedenen Zeiten untersucht. Ich lasse hier die Auszüge aus den mir gütigst zur Verfügung gestellten Krankengeschichten und die Resultate unserer Blutuntersuchungen folgen.

1. Vers. 39. Frieda Sch. 23 Jahre alt, Struma, Exophthalmos, Herz vergrößert, Blutdruck 150 ccm Wasser, Tachycardie.

Am 10. Februar 11 Uhr Blut entnommen, 3 Uhr das Serum dieses Blutes in der Verdünnung 1 : 400 wirksam (1 : 800 nicht mehr). Das gleiche Serum über Nacht in der Kälte aufbewahrt hat seinen Wirkungswert auf die Hälfte eingebüßt, es wirkt nur noch in der Verdünnung 1:200.

2. Vers. 41. Frau R., 38 Jahre alt, Struma, starker Exophthalmos, Dermographie, Tremor, Tachycardie (160 Pulse in der Minute) Magen-Darmerscheinungen, Blutdruck 164 ccm Wasser.

Am 2. Febr. Blut entnommen. Einige Stunden später Serum in Verdünnung 1 : 200 wirksam.

Genau das gleiche Resultat am 22. Febr.

3. Vers. 43. Frau B., 35 Jahre alt: Starke Struma, geringer Exophthalmos, Tachycardie (200 Pulse in der Minute) Tremor, Magen-Darmerscheinungen, Blutdruck 164 ccm Wasser.

Am 25. Februar 10 Uhr Blut entnommen, 3 Uhr Serum in Verdünnung 1 : 200 exquisite Wirkung.

Die Untersuchung des Serums von der gleichen Patientin vom 2. März hatte dasselbe Ergebnis.

Der positive Ausfall der Adrenalinreaktion aller von uns untersuchten Blut- resp. Serumproben körperlich Gesunder beweist, daß sich Adrenalin unter Normalbedingungen im Blute des Menschen anscheinend in wirksamer Menge befindet. Auf Grund unserer Resultate kann man sagen: Wenn noch Verdünnungen eines Normalserums von 1 : 50 zu Tonussteigerungen an Uteruspräparat führen wie sie für die als Grenzwert festgestellte Adrenalinlösung von 1 : 20 Millionen charakteristisch ist, so muß in diesem Serum freies Adrenalin mindestens in der Konzentration 1 : 400000 vorhanden sein. Die Gesamtblutmenge eines Menschen zu 5 kg angenommen, müßten in ihr also ca. 12,5 mg Adrenalin vorhanden sein.

Die Uterusmethode ergibt demnach Anhaltspunkte dafür, daß im Blut des Menschen Adrenalin in solchen Mengen ständig vorhanden ist, daß man aus seiner Anwesenheit das Zustandekommen des normalen Gefäßtonus sich erklären kann. Unsere weiteren Untersuchungen aber zeigten, daß Tonussteigerungen weit über die Norm ohne Steigerung des Adrenalingehaltes des Blutes vorkommen. Bei chronisch interstitieller Nephritis mit pathognomonischer Hypertonie bleibt der Adrenalingehalt ganz in den Grenzen, die wir für das Blut Nierengesunder festgestellt haben. Auch in einem Anfall von Urämie fand sich kein erhöhter Adrenalingehalt des Blutes, und bei den stärksten Blutdrucksteigerungen fehlte jede pathologische Adrenalinämie. Die Blutdrucksteigerung bei der chronisch interstitiellen Nephritis kann demnach auch nicht die Folge einer Hyperfunktion der Nebenniere sein, wie Wiesel und Schar das anzunehmen gewillt waren. Die Blutdrucksteigerung muß vielmehr durch den Ein-

fluß anderer am Gefäßtonus beteiligter Faktoren bedingt sein; über die Natur derselben lassen unsere Beobachtungen keine Schlüsse zu.

Die Unabhängigkeit des Gefäßtonus vom Adrenalingehalt des Blutes wird noch evidenter durch den starken Adrenalingehalt, den wir bei einer Erkrankung wie Morbus Basedowii nachweisen konnten, zu deren klinischem Bilde die Hypertonie im allgemeinen nicht gehört. Die untersuchten Fälle hatten normale Blutdruckwerte, und doch fanden wir bei ihnen den Adrenalingehalt, verglichen mit dem Gesunder um das 4—8fache erhöht. Wir hätten uns also vorzustellen, daß bei diesen Kranken 50—100 mg Adrenalin im Blut vorhanden wären und dies ohne daß der Gefäßtonus verändert ist.

Unsere Feststellungen gesteigerten Adrenalingehaltes bei Morbus Basedowii stimmen überein mit Untersuchungen von Kraus und Friedenthal[1]). Sie konnten mit Serum Basedowkranker deutliche bis starke Reaktionen der Froschpupille erzielen, während auch nach ihrer Erfahrung die Froschpupille auf das Blut Normaler nicht anspricht.

Auch die Beobachtung Loewis[2]), daß Adrenalin bei Basedowkranken dauernde Mydriasis erzeugt, ist hier zu erwähnen.

Diese Vermehrung des Adrenalins bei morbus Basedowii paßt ganz in den Rahmen der von Eppinger, Falta und Rudinger angenommenen fördernden Korrelation zwischen Schilddrüse und chromaffinem System.

Ergibt auch unsere Untersuchung, daß Hypertonien vorkommen, ohne gesteigerten Adrenalingehalt des Blutes (chron. interstitielle Nephritis) und daß andererseits der Adrenalingehalt des Blutes bedeutend gesteigert sein kann, ohne daß Hypertonie besteht (Morbus Basedowii), so darf doch aus diesen Tatsachen nicht der Schluß gezogen werden, daß dem Adrenalin überhaupt Beziehungen zur Aufrechterhaltung des normalen Gefäßtonus abzusprechen sind. Es ist zu berücksichtigen, daß der Organismus noch über andere Mittel verfügt, den Blutdruck zu ändern, so z. B. über die sympathische Innervation. Wir können uns daher vorstellen, daß das Adrenalin dazu dient, Blutdruckänderungen, die von anderer Seite her entstehen, zu regulieren. Von diesem Gesichtspunkt aus müßte man bei Morbus Basedowii thyreogene den Blutdruck herabsetzende Einflüsse annehmen und die vermehrte Adrenalinsekretion als einen kompensatorischen Vorgang auffassen.

---

1) Berlin, klin. Wschr. 1908. 2) Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.

XXVI.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

1. Über die Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin.

Von

cand. med. Karol Rieder, Bendzin (Russ. Polen).

I.

In der Therapie wird das Adrenalin bekanntlich verwandt um lokal Anämie hervorzurufen. Auch an Tieren ist die Verengerung von Arterien unter dem Einfluß des Adrenalins von verschiedenen Experimentatoren direkt beobachtet worden [1]). Ich selbst habe mich überzeugt, daß die Arterien des Froschmesenteriums nach Aufträufeln von 0,1 prozentiger Adrenalinlösung nach kurzer Zeit sich stark verengern. Dagegen läßt sich die gleiche Reaktion an der Schwimmhaut des Frosches nicht erzielen [2]). Dies hat seinen Grund darin, daß die Haut des Frosches Adrenalin nicht resorbiert. Vielleicht ist diese Tatsache schon mehreren Experimentatoren aufgefallen [3]). Da sich jedoch in der Literatur keine exakten Angaben darüber finden ließen, habe ich mich bemüht, sie sicher zu stellen.

1) Z. B. Oliver u. Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journal of Physiol. 18, 1895, p. 239. — Klinische Literatur s. bei H. Braun, Über den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokal anästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanästhesie. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 69, 1903, p. 558.

2) Allerdings spricht Baum (Die örtliche Einwirkung von Nebennierensubstanz, Brenzkatechin und Spermin auf die Zirkulation. Berliner Klin. Wochenschrift 1905, p. 86) davon, daß die lokale Adrenalinwirkung auf der Froschschwimmhaut leicht zu beobachten sei; doch sagt er nichts Genaueres über seine Applikationsweise.

3) Herr Priv.-Doz. Dr. Lichtwitz in Göttingen bestätigte Herrn Prof. Heubner mündlich, daß ihm diese Tatsache von seinen Untersuchungen über Adrenalin her bekannt sei.

Zu diesem Zwecke wurden folgende Versuche an Temporarien, die eine Zeitlang bei Zimmertemperatur gehalten worden waren, in den Monaten Januar bis März angestellt:

Ein Versuchstier wurde curarisiert, auf einer Korkplatte fixiert und eine Schwimmhaut über einem kleinen Glasfenster in der Korkplatte aufgespannt. Unter dem Mikroskop wurde eine oder zwei Arterien der Schwimmhaut, in denen die Zirkulation rege vor sich ging, eingestellt und ihre Weite während längerer Beobachtungsdauer im Auge behalten. Unter diesen Bedingungen waren irgend erheblichere Kaliberschwankungen niemals wahrzunehmen. Daraufhin wurde der Zwischenraum zwischen dem Fensterchen und der Schwimmhaut mit einer 0,1 prozentigen Lösung des Giftes angefüllt und die Oberseite der Schwimmhaut ebenfalls mit einer etwa 2 mm hohen Schicht derselben Lösung bedeckt; das gelang leicht dadurch, daß die ganze Peripherie der beobachteten Stelle mit einem kleinen Wall von Vaseline umzogen wurde. Die Schwimmhaut befand sich also in einem vollständigen Bade von 0,1 prozentiger Giftlösung. Ich verwandte zu meinen Versuchen borsaures Suprarenin (Höchst) oder freies Suprarenin (Höchst), das in Salzsäure gelöst wurde. Die Präparate waren frisch bezogen; ich verdanke sie der Liberalität der Höchster Farbwerke. Alle meine Lösungen wurden jedesmal frisch hergestellt, wobei natürlich auf absolut neutrale Reaktion geachtet wurde. Meine Zahlenangaben für die Konzentration der Lösungen beziehen sich stets auf die freie Base.

Bei der Beobachtung derartig in Adrenalin gebadeter Schwimmhäute ließ sich nun niemals die geringste Veränderung an dem Lumen der vorher eingestellten Arterien wahrnehmen, selbst nicht nach stundenlanger Einwirkung. Acht verschiedene Individuen wurden in dieser Weise untersucht mit stets übereinstimmendem Resultat. Die Reaktionsfähigkeit der betreffenden Arterien auf Adrenalin wurde fast in allen Versuchen noch besonders geprüft, indem einige Zehntel Kubikzentimeter der untersuchten Suprareninlösung entweder in die Vena femoralis des anderen Beines, oder subkutan in den dorsalen Fußlymphsack der mikroskopisch beobachteten Pfote eingespritzt wurden. In beiden Fällen trat nach kürzester Frist (einmal erst nach 8 Minuten) eine schlagende Wirkung des Adrenalins ein. Das Lumen der Arterien wurde zusehends enger, verschwand in einigen Fällen vorübergehend vollkommen aus dem Gesichtsfelde, weil kein einziges Blutkörperchen mehr das Lumen passierte, und beharrte stundenlang in einem Zustand deutlicher Verengerung. Diese Verengerung betrug allgemein

mindestens die Hälfte des normalen Gefäßlumens, sodaß eine Täuschung auch bei subjektiver Beurteilung ausgeschlossen erscheint. Zudem gab der Vergleich mit Venen und anderen Gebilden desselben Gesichtsfeldes auch eine Art objektiven Maßstabes. Zuweilen ging dem Zustand dauernder Verengerung ein Stadium wechselnder Kontraktion und Erschlaffung voraus. Subkutane Einspritzung von Ringerlösung [1]) in den dorsalen Fußlymphsack hatte keinen Einfluß auf die Arterien.

Es war aber denkbar, daß das Ausbleiben der Reaktion bei Benetzung der Haut nur auf ein verzögertes Eindringen des Giftes in das Gewebe zurückzuführen wäre, daß jenseits der Haut nur die Konzentration des Giftes unter die wirksame Schwelle herabgesetzt wäre, zumal da Comessatti [2]) angibt, daß Adrenalin sehr langsam durch Dialysiermembranen diffundiert. Ich suchte diesem Einwand zu begegnen, indem ich in einem Versuche zum Baden der Schwimmhaut eine zehnmal stärkere, nämlich eine 0,5 prozentige Lösung salzsauren l-Suprarenins verwandte. Die linksdrehende Modifikation ist nach den Versuchen von Cushny [3]) und von Abderhalden und Franz Müller [4]) etwa doppelt so stark wirksam wie die razemische. Auch in diesem Versuche blieb jede Reaktion der Arterien aus, während sie nach subkutaner Applikation von 0,4 ccm der 0,1 prozentigen Lösung sich bis zum Verschwinden der Blutsäule kontrahierten.

Es verhalten sich also die Gefäße der Froschschwimmhaut gegen Adrenalin wie die des Froschmesenteriums, sobald das Gift in dem Blut oder in der Gewebsflüssigkeit enthalten ist. Dagegen bleibt die Wirkung vollkommen aus, wenn die Haut zwischen Giftlösung und Gefäßen eingeschaltet ist. An den Gefäßen der Froschzunge habe ich einige Versuche mit Aufträufeln und Einspritzen in das Gewebe angestellt, habe aber eine deutliche Wirkung nicht sehen können. Ob dies ein Gefäßgebiet ist, das der Wirkung dieses Giftes wegen Besonderheiten der Innervation [5]) oder aus ähnlichen Gründen entzogen ist, habe ich nicht weiter verfolgt.

---

1) 0,6 Proz. NaCl, 0,008 Proz. $CaCl_2$, 0,006 Proz. KCl, 0,01 Proz. $NaHCO_3$.

2) Über den Wert der Froschbulbus-Reaktion und einige Eigenschaften des Adrenalins. Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 60, 1909, p. 241.

3) The action of optical isomers. III. Adrenalin. Journ. of Physiol. 37, 1908. p. 130.

4) Über das Verhalten des Blutdrucks nach intravenöser Einführung von l-, d- und dl-Suprarenin. Zeitschr. f. physiol. Chemie 58, 1909, p. 185.

5) cf. Langley, Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of physiol. 27, 1901—02, p. 248.

II.

Dagegen forderte das Verhalten der Schwimmhautgefäße bei der äußeren Applikation dazu auf, dessen Ursache aufzusuchen. Offenbar drängen sich zunächst zwei Erklärungsmöglichkeiten auf, zwischen denen eine experimentelle Entscheidung zu treffen ist. Entweder konnte das Gewebe der Haut imstande sein, in besonderem Maße das Adrenalin zu zerstören, oder sie konnte als lebendige Membran ein Resorptionshindernis bilden; von dem Darmepithel der Warmblüter ist ja ein derart elektives Verhalten gegenüber verschiedenen Substanzen bekannt.

Wenn nun die Haut des Frosches ein spezifisches Zerstörungsvermögen für Adrenalin hätte, so müßte erwartet werden, daß die Konzentration einer bestimmten Adrenalinlösung bei längerer Berührung mit Froschhaut abnähme. Zur Prüfung dieser Vermutung stellte ich folgende einfachen Experimente an:

Als Indikator gebrauchte ich in erster Linie die Blutdrucksteigerung im Kaninchenversuch, daneben auch die Pupillenerweiterung am enukleirten Froschauge nach Ehrmann[1]). In einigen Vorversuchen fand ich, daß etwa 0,02 mg des razemischen Suprarenins (Höchst) diejenige Dosis darstellt, die beim Kaninchen von etwa 2 kg immer eine beträchtliche Blutdrucksteigerung hervorruft, d. h. um 50—150 Proz. des Normaldrucks. Deshalb wählte ich als Konzentration der Lösungen, auf die ich Froschhaut einwirken ließ 0,002 Proz., sodaß also 1 ccm 0,02 mg enthielt. Eine höhere Konzentration würde den Nachweis einer partiellen Zerstörung erschwert haben, eine geringere wäre jedoch ebenfalls nicht zweckmäßig gewesen. Denn die kleinen Ausschläge, die kleinere Dosen als die genannte (z. B. 0,001 mg) an der Blutdruckkurve hervorrufen, sind nicht durchaus konstant, außerdem ist darauf Rücksicht zu nehmen, daß Adrenalinlösung an sich schon bei einigem Stehen an Wirksamkeit stark einbüßt, was bei den allerstärksten Verdünnungen sich störender bemerkbar macht, als bei etwas geringeren. Bei jedem Versuch ging ich aus von einer frisch bereiteten, genau neutralen 0,1 prozentigen Lösung salzsauren Suprarenins in Ringerscher Flüssigkeit. Zur Kontrolle wurde ein Teil dieser Lösung selbst im Dunklen aufgehoben und erst kurz vor

---

1) Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. Arch. für exper. Pathol. und Pharmakol. 53, 1905, p. 97. — Zur Methode des qualitativen und quantitativen Nachweises kleinster Adrenalinmengen in Blut- und Körperflüssigkeiten. Deutsche med. Wochenschr. 35, 1909, p. 674.

der Prüfung am Kaninchen mit Ringerscher Flüssigkeit auf die Konzentration von 0,002 Proz. verdünnt. Oder es wurde von vornherein diese Verdünnung hergestellt und als solche aufgehoben. Auch hier fand ich mehrmals eine stärkere Abnahme der Wirksamkeit in der verdünnteren Lösung. Solche verdünnten Lösungen (in Ringerscher Flüssigkeit mit 0,6 Proz. Kochsalzgehalt) dienten mir auch für die Versuche an Fröschen.

Die Tiere (Temporaria) wurden in engen Zylindergläsern in die Lösung hineingesetzt, deren Menge jedesmal so bemessen wurde, daß nur die unteren Extremitäten und der Rumpf bis zum Brustbein sich unter dem Niveau der Flüssigkeit befanden. In dieser Lage blieben die Tiere gewöhnlich 40—50 Stunden. In jedem Versuche wurden angesetzt:

1. Ein normaler Frosch.
2. Ein curarisierter Frosch.
3. Ein enthäuteter Frosch (ohne Curarisierung).

Die enthäuteten Frösche blieben immer mindestens 20, höchstens 30 Stunden am Leben; ein Kontrollfrosch, den ich enthäutet in Ringersche Lösung setzte, starb erst nach $3^1/_2$ Tagen. Die Frösche wurden oft während ihres Aufenthalts in den Lösungen durch Wasseraufnahme oder -Abgabe schwerer oder leichter. Es wurde jedesmal bei der Beurteilung des Adrenalingehalts der Lösungen nach der Entfernung der Frösche die Korrektur für diese veränderte Wasserverteilung angebracht.

40 Stunden nach Ansetzen jedes Versuchs wurden die Frösche aus den Lösungen herausgenommen, diese filtriert und zugleich mit der reinen Adrenalinlösung als Kontrolle durch intravenöse Injektion an einem Kaninchen bei gleichzeitiger Registrierung des Blutdrucks geprüft.

Die Kaninchen befanden sich dabei in tiefer Urethannarkose. Als gerinnungswidrige Flüssigkeit zum Verbinden der Carotis mit dem Manometer bewährte sich mir dabei ausgezeichnet eine 10 Proz. zitronensaures und 2 Proz. oxalsaures Natrium enthaltende Lösung. Zur Injektion in die Vene gelangte in der Regel 1 ccm. Lösung, jedesmal entsprechend 0,02 mg ursprünglich darin enthaltenen Suprarenins. — Die Kaninchen, die zu diesen Versuchen benutzt worden waren, starben alle im Laufe der nächsten 24—48 Stunden.

Bei dieser Art der Prüfung ist natürlich der jedesmalige Effekt an der Blutdruckkurve kein exakt zahlenmäßiger Ausdruck für die Menge der wirksamen Substanz, da der Ausschlag ja in erster Linie von der vorherigen Spannung der Gefäße abhängig ist. Diese

kann aber nach dem Grad der Narkose wechselnd sein, auch sinkt sie nach häufiger Applikation kleiner Adrenalingaben mehr und mehr ab. Immerhin genügt die Feststellung einer überhaupt auftretenden beträchtlichen Blutdrucksteigerung, um den Schluß darauf zu gründen, daß die Hauptmenge der wirksamen Substanz nicht zerstört worden ist.

Die Resultate, die ich erhielt, scheinen mir zugleich die Bestätigung zu enthalten, daß die angewandte Methode für meinen Zweck brauchbar war. Es stellte sich nämlich mehrmals heraus, daß die reine Suprareninlösung von 0,002 Proz., die 40 Stunden im Dunklen aufbewahrt worden war, sehr deutlich an Wirksamkeit abgenommen hatte; in einem Falle mußte ich 4 ccm einspritzen, um die Wirkung zu erzielen, die 1 ccm der ganz frischen Lösung entsprach. Um so bemerkenswerter ist es, daß die Lösungen, die in Berührung mit dem lebenden Gewebe, Haut, oder Muskulatur der Frösche gewesen waren keine nachweisbare Abnahme ihrer Wirksamkeit zeigten. Die konstante, wenn auch minimale Abnahme der Wirksamkeit bei den enthäuteten Fröschen gegenüber den normalen ist wohl ohne Zwang durch die Imbibition des nackten Körpers mit der ihn umgebenden Flüssigkeit hinreichend erklärt. Anhaltspunkte für eine besondere Zerstörungsfähigkeit des bloßliegenden Gewebes für Adrenalin bestehen auch hier nicht. Es steht dies durchaus im Einklang mit den Versuchen von Embden und v. Fürth [1]) an Säugetieren, deren Organe ebenfalls kein Zerstörungsvermögen für Adrenalin besaßen.

Außer am Blutdruckversuch prüfte ich alle meine Lösungen auf ihre pupillenerweiternde Wirkung an enukleirten Froschaugen. Obwohl diese Methode nicht absolut zuverlässig ist, wie ich in Übereinstimmung mit Ehrmann [2]), Comessatti [3]) und Meltzer [4]) bestätigen kann, so war sie mir doch eine wertvolle Ergänzung insofern, als ich bei der fast immer konstatierten Übereinstimmung mit den Resultaten der Blutdruckversuche mit größerer Sicherheit berechtigt war, die pharmakologischen Wirkungen wirklich auf Adrenalin und nicht etwa auf andere Substanzen, wie Stoffwechsel-

1) Über die Zerstörung des Suprarenins (Adrenalins) im Organismus. — Hofmeisters Beiträge 4, 1904, q. 425 ff. — Siehe auch Livon, Destruction de l'adrénaline dans l'organisme. — C. r. de la Soc. de Biol. 56, 1904, p. 1119.

2) Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 53, 1905, p. 99.

3) Über den Wert der Froschbulbusreaktion usw. l. c. p. 233.

4) Deutsche med. Wochenschr. 35, 1909, p. 576.

produkte der Frösche oder dergl. zu beziehen. Für die Prüfung am Froschbulbus wurden die Lösungen mit Ringerscher Flüssigkeit soweit verdünnt, daß ihr Gehalt an zugesetztem Suprarenin 0,0001 Proz entsprach. In dieser Konzentration erweiterten alle in der vorher beschriebenen Weise mit Fröschen angesetzten Lösungen auf das deutlichste die Pupillen der hineingelegten Bulbi. Die Konzentration 1 : 1 Million hatte ich in Vorversuchen mit frisch bereiteter Lösung als diejenige festgestellt, die immer deutliche Erweiterung hervorrief, in ziemlich genauer Übereinstimmung mit den Angaben Ehrmanns [1]).

Von 5 in der geschilderten Weise ausgeführten Versuchen sei der folgende als Beispiel beschrieben:

Versuch.

15. III. 09. 5 Uhr nachmittags wird die Stammlösung von 1:1000 salzsauren Suprarenins im Ringerlösung bereitet.

Zeit	I	II	III	IV
15. III. 09 5h 30′ N.	Temporaria 46 g in 20 ccm 0,002 prozentige Suprareninlösung gesetzt	Temporaria 34,5 g curarisiert, in 20 ccm 0,002 proz. Suprareninlösung gesetzt	Temporaria 24,5 g enthäutet, in 20 ccm 0,001 proz. Suprareninlösung gesetzt [2])	Suprareninlösung auf 0,002 % verdünnt, ins Dunkle gestellt
16. III. 09 1h N.	keine Veränderung			
5h N.			Frosch tot gefunden, wird in der Lösung gelassen	Lösung rosa gefärbt.
17. III. 09 2h 30′ N.	Frosch aus der Lösg. genommen, wiegt 46,5 g. Ödeme.	Frosch aus der Lösg. genommen, wiegt 35,0 g. Curarewirkung geschwunden.	Frosch aus der Lösg. genommen, wiegt 23,5 g. totenstarr.	Lösung schwach braun gefärbt.

Lösung I beträgt 16,2 ccm, wird auf 20 ccm mit Ringerlösung aufgefüllt.

Lösung II beträgt 16,0 ccm, davon 12 ccm auf 15 ccm aufgefüllt (Lösung II a) 4 ccm als solche zum Versuch benutzt (Lösung II b).

Lösung III beträgt 19,0 ccm, auf 20 ccm aufgefüllt.

Sämtliche Lösungen filtriert.

Kaninchen, 1,6 kg, hat den 17. III. 12 Uhr mittags 1 g Urethan pro Kilogramm subkutan erhalten, befindet sich in tiefer Narkose. Herrichtung des Tieres zum Blutdruckversuch beendet 3 Uhr 45 Min. Der Blutdruck stellt sich bald konstant auf 87 mm Hg ein.

1) loco cit. p. 101.

2) Die Konzentration wurde hier etwas geringer gewählt, um den Frosch möglichst lange vor dem Absterben zu bewahren.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck vor der Injektion mm Hg	Maximaldruck nach der Injektion mm Hg	Drucksteigerung mm Hg
4ʰ 0′	Lösung I 1 ccm	87	127	40
4ʰ 4′	„ „	78	126	48
4ʰ 8′	„ IIa „	87	141	54
4ʰ 14′	„ „	81	127	46
4ʰ 17′	„ IIb „	74	140	66
4ʰ 24′	„ „	72	136	64
4ʰ 29′	„ III 2 ccm	60	100	40
4ʰ 34′	„ „	60	89	29
4ʰ 37′	„ IV 1 ccm	56	58	2
4ʰ 40′	„ „	58	60	2
4ʰ 54′	„ 2 ccm	54	58	4

Am selben Tage abends wurden 4 Froschaugen enukleirt in kleine Glastrichterchen gebracht, die je mit einigen ccm der 4 auf 0,0001 Proz. Gehalt Suprarenin verdünnten Lösungen gefüllt waren.

Zeit	I	II	III	IV
7ʰ 22′	Bulbus eingelegt	Bulbus eingelegt		
7ʰ 25′	Pupille rundet sich ab	Ganz schwache Vergrößerung der Pupille		
7ʰ 32′		Vergrößerung deutlicher	Bulbus eingelegt	
7ʰ 35′			Pupille etwas vergrößert	
7ʰ 48′				Bulbus eingelegt
7ʰ 50′	Pupille abgerundet	Pupille abgerundet	Pupille abgerundet	
7ʰ 53′				Pupille rundet sich ab
9ʰ 0′	Pupille rund und weit	Pupille rund und weit	Pupille rund und weit	Pupille etwas abgerundet, nicht weiter vergrößert

Drei weitere Versuche, die ich in analoger Weise mit isoliertem überlebendem Haut- und Muskelgewebe von Fröschen anstellte, stimmten mit den besprochenen überein.

Als Beispiel sei einer von ihnen beschrieben:

Eine Temporaria wurde getötet, die Haut abgezogen und zerkleinert: 2,9 g. Die Muskulatur der Extremitäten wurde abpräpariert und zerkleinert: 4,5 g. Beide Gewebe wurden mit dem gleichen Gewicht einer 0,004 prozentigen Lösung von l-Suprarenin

in Ringerscher Flüssigkeit versetzt, durchgeschüttelt, mit Toluol überschichtet und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Gleichzeitig blieb eine Lösung von 0,002 Prozent l-Suprarenin in Ringerscher Flüssigkeit daneben im Dunklen stehen. Die zwei ersten Lösungen wurden filtriert und alle drei im Blutdruckversuch auf ihre Wirksamkeit geprüft. Das Filtrat des Hautbreies (Lösung I) wurde ohne Verdünnung (Lösung Ia), nach 20facher (Lösung Ib) und nach 40facher Verdünnung (Lösung Ic) geprüft, ebenso das Filtrat des Muskelbreies (Lösung II) und die reine Suprareninlösung (Lösung III).

Kaninchen, 1,1 kg, hat 2 Uhr 30 Min. nachmittags 1 g pro kg Urethan subkutan erhalten. Beginn des Versuches 4 Uhr 20 Min. Der Blutdruck stellt sich auf 69 mm Hg ein.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck vor der Injektion mm Hg	Maximaldruck nach der Injektion mm Hg	Drucksteigerung mm Hg
4h 25′	Lösung Ia 1 ccm	69	122	53
4h 28′	= IIa =	45	113	68
4h 32′	= IIIa =	50	114	64
4h 40′	= Ib =	45	74	29
4h 42′	= IIb =	44	80	36
4h 45′	= IIIb =	47	74	27
4h 49′	= Ic =	53	65	12
4h 53′	= IIc =	54	69	15
4h 55′	= IIIc =	58	69	11

Die Prüfung an der Froschpupille ergab ebenfalls vollkommene Gleichwertigkeit der drei Lösungen.

Es haben sich somit in keinem einzigen Falle irgendwelche Anhaltspunkte dafür gewinnen lassen, daß eine Zerstörung von Adrenalin in der Froschhaut stattfindet.

Es muß also in einer spezifischen, elektiven Funktion der resorbierenden Elemente die Ursache dafür gesucht werden, daß durch die Froschhaut kein Adrenalin aufgenommen wird.

III.

Im allgemeinen ist die Froschhaut für wasserlösliche Substanzen leicht durchgängig. Für Alkaloide speziell (Atropin, Strychnin, Curarin) hat das schon Wolkenstein [1]) nachgewiesen. Ich habe

1) Zur Frage über die Resorption der Haut. Zentralblatt f. die Mediz. Wissenschaft. Jahrg. 13, 1875, p. 417.

mich obendrein noch davon überzeugt und wählte zum Vergleich mit Adrenalin außer dem leicht nachweisbaren Strychnin das Apomorphin, weil dies ebenso wie Adrenalin als Brenzkatechinderivat aufgefaßt werden kann. Die Versuche wurden in einfacher Weise so angestellt, daß die Frösche in engen Gläsern, wo ihre freie Beweglichkeit ausgeschaltet war, mit dem hinteren Teil des Körpers in die Giftlösung gesetzt wurden und der Eintritt der Giftwirkung beobachtet wurde. Gelegentlich wurde auch ein Frosch auf einem schmalen Brettchen gefesselt und mit diesem bis zur Mitte der Oberschenkel in die Giftlösung gestellt. Das Volumen der Giftlösung wurde stets auf die gleiche Zahl von Kubikzentimetern bemessen, als das Gewicht des Frosches in Grammen betrug.

Für Strychnin kann man bei subkutaner Applikation etwa 0,001 mg pro Gramm Froschgewicht als die kleinste wirksame Dosis betrachten, obwohl die individuellen Unterschiede bekanntlich sehr bedeutend sind. Läßt man eine Lösung, die das 3—10fache dieser Dosis enthält, auf die Oberfläche eines Frosches einwirken, so tritt nach $^1/_4$ bis mehreren Stunden Tetanus ein.

Von Apomorphin, das subkutan in einer Dosis von 10 mg zu völliger Lähmung führt, taten dasselbe von der Oberfläche aus 20 mg binnen 5 Stunden, 45 mg binnen $2^1/_2$ Stunden.

Adrenalin lähmt einen Frosch in der Dosis von einigen Milligrammen. In einem Versuch mit subkutaner Injektion von 5 mg l-Suprarenin an einer Temporaria von 60 g war das Tier nach 50 Minuten unfähig sich aus der Rückenlage umzudrehen und starb nach 24 Stunden. Dagegen blieb eine Temporaria von 40 g, die 15 Stunden lang in einer Lösung von 20 mg l-Suprarenin (6fache Dosis) eingetaucht war, dauernd frei von jeder Vergiftungserscheinung.

Es bestätigt sich also auch bei dieser Versuchsanordnung, daß Adrenalin nicht durch die Froschhaut eindringt, im Gegensatz zu anderen Alkaloiden.

Für die Beurteilung dieser merkwürdigen Tatsache ist folgendes zu berücksichtigen: Seit 1795 ist durch Townson[1]) bekannt und seitdem durch viele Untersucher[2]) bestätigt worden, daß der Frosch

1) Observationes physiologicae de Amphibiis. Partis secundae de absorptione fragmentum. Gottingae 1795. — Zitiert nach Gaupp, Anatomie des Frosches, II. Aufl. 1904.

2) S. auch Overton. 39 Thesen über die Wasserökonomie und die osmotischen Eigenschaften der Amphibienhaut. — Verhandl. der physik.-mediz. Gesellschaft zu Würzburg. Neue Folge 36, 1904, p. 277.

durch die Haut in höchstem Maße Wasser resorbiert, während die Wasserabgabe fast nur durch den Harn erfolgt. Aus Lösungen wandern die gelösten Substanzen, besonders leicht lipoidlösliche, ebenfalls durch die Haut hindurch. Nach Overton[1]) spielen dabei rein osmotische Vorgänge eine große Rolle. Die Wasserresorption ist jedoch sicherlich zum größten Teil auf eine spezifische Lebenstätigkeit zurückzuführen. Den Mechanismus dieser Lebenstätigkeit hat besonders Leydig[2]) studiert, angeregt durch die ödematöse Anschwellung der brünstigen Männchen von Rana temporaria und Triton cristatus. Er kam zu dem Resultat, daß der Resorptionsvorgang unter dem Einfluß des Nervensystems stehe, das die Kontraktilität der Gewebsteile (Epithel-, Bindegewebszellen) regele. Außerdem aber schreibt er den glatten Muskeln, die in das Corium der Froschhaut eingewebt sind, eine wesentliche Bedeutung für die Resorption zu. Auch Gaupp[3]) spricht es als wahrscheinlich aus, daß die Weite der Hautlymphgefäße durch die glatten Muskeln reguliert werde. Die Histologie dieser glatten Muskelbündel wurde ausführlich von Eberth[4]) beschrieben. Allerdings macht er die Angabe, daß gerade die Haut der Extremitäten ziemlich arm an Muskelbündeln sei.

Da das Adrenalin in den verschiedensten Geweben sympathisch innervierte glatte Muskelfasern zur Kontraktion bringt[5]), so ist vielleicht daran zu denken, daß eine Wirkung auf derartige kontraktile Elemente in der Froschhaut die Ursache der ausbleibenden Resorption ist. An Säugetieren hat bereits Exner[6]) Beobachtungen gemacht, die ihn

1) l. c.

2) Integument brünstiger Fische und Amphibien. — Biolog. Zentralblatt 12, 1892, p. 205 und p. 444.

3) Anatomie des Frosches. II. Aufl., 1904, p. 494.

4) Untersuchungen zur norm. und pathol. Anatomie der Froschhaut Leipzig 1869. — Ferner Hensche, Über die Drüsen und glatten Muskeln der äußeren Haut von Rana temporaria. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie 7, 1856. — Leydig, Allgemeine Bedeckungen der Amphibien. Arch. f. mikroskopische Anatomie 12, 1876; auch loco citato. — Schuberg, Über den Bau und die Funktion der Haftapparate des Laubfrosches. Arbeiten des zool.-zoot. Institutes zu Würzburg, 10, 1891.

5) Auch die Sekretion der Hautdrüsen des Frosches unter Adrenalinwirkung ist wohl durch die Kontraktion der glatten Muskelfasern bedingt, die hüllenförmig die Drüsen umgeben. — Siehe Gaupp, Anatomie des Frosches, 1904. S. 560, 567—569.

6) Über die durch intraperitoneale Adrenalininjektion veränderte Resorptionsfähigkeit des tierischen Peritoneums. Zeitschr. f. Heilkunde 24, 1903. Abteilung für Chirurgie, p. 302. — Siehe auch Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 50, 1903, p. 313.

zu der Annahme drängten, daß die Resorption auch in die Lymphbahnen durch Adrenalin verzögert werde. In diesem Zusammenhange darf daran erinnert werden, daß spezifisch auf Resorption eingerichtete Gebilde, wie die Darmzotten, sehr reich an glatten Muskelfasern sind. — Auf Grund von Overtons Arbeiten, der Kalium- und Bariumchlorid als schwer resorbierbar für die Froschhaut fand, wäre auch eine geringe Lipoidlöslichkeit des Adrenalins als Ursache der ausbleibenden Resorption in Betracht zu ziehen; seine Unlöslichkeit in Äther, Chloroform und dergl. könnte diese Annahme einstweilen stützen. Weitere Untersuchungen müssen hier die Entscheidung treffen.

Als sicheres Resultat meiner Versuche hat sich ergeben:

Die Haut von Rana temporaria ist undurchlässig für Adrenalin, obwohl sie nicht das Vermögen besitzt, es in besonderem Maße zu zerstören.

XXVII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.

Diabetesstudien.

II. Mitteilung: Kältediabetes und Organfunktion.

Ein Beitrag zur Lehre von der Adrenalinämie beim Frosche.

Von

M. Loewit, Innsbruck.

Die Fortführung der Untersuchungen über den Kältediabetes der Frösche[1]) knüpfte an die Beobachtung an, daß diese Tiere während gewisser Frühlings- und Sommermonate (Mai, Juni bis Mitte Juli) zur Hervorrufung eines Kältediabetes ungeeignet sind, und daß auch schon in den vorausgehenden Monaten (Februar, März, April) vielfache Fehlversuche in dieser Beziehung vorkommen, während von dem Zeitpunkte angefangen (Mitte Juli), wo die Tiere wieder ihren voll entwickelten Fettkörper und dementsprechend einen guten Ernährungszustand erlangt hatten, der Kältediabetes wieder hervorgerufen werden konnte.

Es wiesen die dort mitgeteilten Beobachtungen allerdings insofern eine Lücke auf, als nicht alle Tiere, welche bei dem Aufenthalte auf Schnee oder Eis keine Glykosurie bekamen, der noch niedrigeren Temperatur des „einmaligen Durchfrierens“ [2]) ausgesetzt wurden, ein Eingriff, der nach den diesmal gemachten Erfahrungen nicht unterlassen werden darf, wenn die Frage entschieden werden soll, ob der Kältediabetes bei Fröschen überhaupt nicht ausgelöst werden kann. Die früher mitgeteilten Ergebnisse werden indessen durch diese Lücke nicht wesentlich beeinflußt.

---

1) Archiv für experim. Pathologie etc., Bd. 60, 1908. S. 1 f. Durch ein Übersehen bei der Korrektur blieb dort auf S. 1, 2 und 40 Bock und Hoffmann statt Boehm und Hoffmann stehen, was hiermit richtig gestellt sei.

2) A. a. O. S. 15.

Die vorliegenden Beobachtungen wurden ausschließlich an großen ungarischen Wasserfröschen (R. esculenta) durchgeführt (Gewicht 120 bis 230 G.), die in den Monaten September bis Dezember 1908 frisch eingefangen worden waren und bis zur Verwendung im Froschbehälter des Institutes aufbewahrt wurden. Die Untersuchungen selbst wurden in der Zeit von Mitte September 1908 bis März 1909 durchgeführt. Alle Frösche besaßen einen vollentwickelten Fettkörper, in den ersten Monaten der Untersuchung wurden mehrfach noch Nahrungsreste im Magen-Darmkanal aufgefunden [1]).

Zur Hervorrufung eines Kältediabetes erwiesen sich die Frösche dieser Serie minder geeignet als jene, welche das Material für die vorausgehende Mitteilung bildeten. Es zeigte sich nämlich, daß unter 33 daraufhin untersuchten Tieren, welche durchwegs, wie die Sektion ergab, einen vollentwickelten Fettkörper besaßen, 23 = 70 Proz. durch einen mehrtägigen (2—5 Tage) Aufenthalt auf Eis allein keine Glykosurie bekamen, die sich aber sofort einstellte und dann auch dauernd anhielt, wenn die Tiere einmal durchgefroren [2]) und dann auf Eis gehalten wurden. Nur 30 Proz. der diesmal untersuchten Frösche bekamen also durch den Aufenthalt auf Eis allein den Kältediabetes, während nach einer diesbezüglichen Berechnung aus der Tabelle II [3]) meiner früheren Mitteilung unter den gleichen Bedingungen damals 60 Proz. den Kältediabetes ohne „Durchfrieren" akquirierten.

Es geht aus dieser Nebeneinanderstellung wohl mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß die Größe der einwirkenden Temperaturherabsetzung von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der Glykosurie ist, daß in einzelnen Fällen dazu eine auf den Froschkörper einwirkende Temperatur von ca. 0° C. genügt, während in andern Fällen dazu eine tiefere Temperatur erforderlich ist.

Es erwiesen sich ferner die Frösche der diesmaligen Sendungen, die aus der gleichen bisher stets benutzten Quelle bezogen wurden, weit weniger resistent gegen die Kältewirkung als früher. Manche Frösche gingen nach mehrtägigem Aufenthalte auf Eis allein ein, unabhängig von einer etwa aufgetretenen Glykosurie, während zahlreiche Tiere (19 Proz.) das „Einfrieren" nicht vertrugen und ent-

1) Unter den im September eingefangenen und untersuchten Fröschen wurden noch einige Exemplare (4) mit atrophischem Fettkörper gefunden. Keiner von diesen konnte durch Aufenthalt auf Eis diabetisch gemacht werden; sie wurden allerdings dem Prozesse des „Durchfrierens" nicht unterworfen.

2) Vgl. dieses Archiv Bd. 60, 1908, S. 15.

3) l. c. p. 18.

weder aus der Kältestarre überhaupt nicht mehr erwachten, oder, wenn dies der Fall war, nach wenigen Tagen zugrunde gingen. Diese verminderte Resistenz gegen die Kältewirkung machte sich bereits in den ersten Wochen nach dem Eintreffen der Frösche bemerkbar.

Von Mitte Februar angefangen erwiesen sich die (Mitte Dezember 1908 eingefangenen und im Institutskeller überwinternden) Frösche zur Hervorrufung des Kältediabets ungeeignet. Der mehrtägige Aufenthalt auf Schnee oder Eis blieb unwirksam, und das „Durchfrieren“ vertrugen die Tiere zumeist nicht, oft blieb auch dieser Eingriff ergebnislos. Die Ursache dieser negativen Resultate konnte nicht in einer Glykogenarmut der Tiere angenommen werden, da der Glykogengehalt der Leber mancher Tiere noch durchwegs zwischen 4—10 Proz. und darüber betrug. Auch durch Piqûre und durch Pankreasexstirpation konnte ein Diabetes nicht erzielt werden. Diese Frösche waren wahrscheinlich krank, denn es traten um diese Zeit bei zahlreichen Exemplaren, die dann von den Untersuchungen ausgeschlossen wurden, gelegentlich Hautgeschwüre und ödematöse Schwellungen des Kieferrandes ein; viele dieser Tiere gingen spontan ein. Ich werde bei einer andern Gelegenheit auf die Erörterung der Frage zurückkommen, welche Verhältnisse das Ausbleiben des Diabetes bei manchen Fröschen beeinflussen. Ein so brauchbares Versuchsobjekt daher im allgemeinen die Frösche auch für das Studium des Diabetes darstellen, so wird man bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse doch immerhin damit zu rechnen haben, daß gelegentlich auch Frösche völlig unbrauchbar zur Hervorrufung eines Diabetes sein können.

An einer Mitte März (1909) frisch eingefangenen Sendung ungarischer Frösche ließ sich wieder an mehreren Exemplaren ein Kältediabetes ohne Einfrieren leicht erzielen.

Kältediabetes und Fettkörper.

Um nun die wohl zunächst liegende Frage über den Zusammenhang der Kälteglykosurie mit der Anwesenheit des Fettkörpers zu prüfen, wurde bei 4 Fröschen der Fettkörper total exstirpiert, und die Tiere nachträglich der Kältewirkung ausgesetzt. Bei einigen andern Tieren wurde zunächst Kältediabetes erzeugt, und erst nach dessen Eintreten der Fettkörper total entfernt, worauf die Tiere wieder der Kältewirkung ausgesetzt wurden. Ohne auf das Detail dieser Versuche hier näher einzugehen, sei nur hervorgehoben, daß der

Kältediabetes der Frösche auch ohne Anwesenheit des Fettkörpers zustande kommen, eventuell ein bereits vorhandener weiterbestehen kann, falls nur die Frösche normalerweise überhaupt einen gut entwickelten Fettkörper besaßen. Das früher geschilderte Zusammentreffen [1]) zwischen dem Fehlen des Kältediabetes bei den Sommerfröschen mit atrophischem Fettkörper und sein Wiedererscheinen, sobald der Fettkörper wieder voll entwickelt ist, kann also nicht, wie damals bereits vermutet wurde [2]), direkt mit dem Fettkörper selbst in Beziehung gebracht werden, sondern kann nur dahin aufgefaßt werden, daß im wesentlichen nur solche Frösche zur Hervorrufung eines Kältediabetes geeignet sind, welche zu einer bestimmten Jahreszeit (etwa von Mitte Juli angefangen) ihre volle Entwickelung und einen guten Gesamternährungszustand erlangt haben, als deren Ausdruck eben die Anwesenheit eines voll entwickelten Fettkörpers anzusehen ist.

Analoge Erfahrungen über die Bedeutung des Fettkörpers hat Velich [3]) für die Adrenalinglykosurie bei Fröschen gemacht, die gleichfalls nach Entfernung des Fettkörpers zustande kommen kann. Allerdings gelang es Velich nicht, bei derartig operierten Tieren auf wiederholte Adrenalinzufuhr die einmal verschwundene Glykosurie wieder hervorzurufen, was er, ohne aber genügende Beweise dafür beizubringen, auf mangelnde Glykogenbildung bei fehlendem Fettkörper zurückzuführen geneigt ist. Demgegenüber sei hier hervorgehoben, daß der Kältediabetes bei Fröschen nach Exstirpation des Fettkörpers längere Zeit anhalten kann, wofür hier ein prägnantes Beispiel angeführt sei.

Prot. Nr. 177. Am 17. Oktober 1908 wird eine anfangs Oktober gefangene ungarische Esculenta ♀ 164 g auf Eis gesetzt. Vom 18. bis 21. Oktober ist der täglich untersuchte Harn zwar eiweißhaltig, aber völlig zuckerfrei (Worm-Müller). An diesem Tage wird der Frosch während 45 Minuten „eingefroren", dann wieder aufgetaut und neuerdings auf Eis gesetzt. Am 22. Oktober beträgt die Zuckerausscheidung durch den Harn +, am 23. und 24. Oktober ++ [4]). An diesem Tage wird ein kräftig entwickelter Fettkörper beiderseitig in Äthernarkose exstirpiert, und der Frosch nach dem Erwachen aus der Narkose wieder auf Eis gesetzt. Vom 25. bis 31. Oktober schwankte die Zuckerausscheidung durch den Harn zwischen + und +++. Am 1. November war der Frosch elend und matt, stark aufgedunsen, konnte sich auf den Rücken gelegt nicht mehr umdrehen; der Harn an diesem Tage war

1) A. a. O. S. 33f.
2) A. a. O. S. 41.
3) Virchows Archiv etc. Bd. 184. 1906. p. 345f.
4) A. a. O. p. 9.

zuckerfrei, am folgenden Morgen wurde der Frosch verendend gefunden. Die sofort vorgenommene Sektion ergab vollständiges Fehlen des Fettkörpers, eine bestimmte Todesursache konnte durch die Sektion nicht aufgefunden werden. Die chemische Untersuchung der Leber ergab einen Glykogengehalt von 8,46 Proz.

Kältediabetes und Leber.

Die Beziehung der Leber zum Kältediabetes des Frosches wurde durch Versuche über den Einfluß der Totalexstirpation dieses Organes auf diesen Vorgang einer experimentellen Prüfung unterzogen. Dabei wurde entweder die Leber allein oder Leber und Fettkörper gleichzeitig, eventuell zu verschiedenen Zeiten entfernt. Die Operationen wurden entweder vor dem Einsetzen oder im Verlaufe eines bereits bestehenden Kältediabetes durchgeführt. In jeglichem Falle konnte an einem oder mehreren Tieren festgestellt werden, daß der Kältediabetes auch nach nahezu totaler Entfernung der Leber[1]) eventuell nach gleichzeitiger totaler Exstirpation des Fettkörpers bestehen bleiben kann, und ein bereits vorhandener Kältediabetes nach den genannten Eingriffen nicht zu sistieren braucht. Allerdings können auch solche Fälle vorkommen, welche einer Abhängigkeit des Kältediabetes von der Leber und dem Fettkörper das Wort zu reden scheinen, allein gegenüber dem zweifellosen Fortbestande des Kältediabetes nach gut gelungenen Exstirpationen der genannten Organe können die negativen Versuche nicht als beweisend angesehen werden und dürften in begleitenden Nebenumständen ihre volle Erklärung finden.

Zwei typische Beispiele von gelungenen Versuchen seien hier statt vieler aus meinen Protokollen angeführt:

Prot. Nr. 189. Am 10. November 1908 wird eine ungarische Esculenta ♀ 150 g, Ende Oktober gefangen, auf Eis gesetzt. Am 11. November ist der Harn eiweißhaltig, aber zuckerfrei. Vom 12. November bis 17. November (inklusive) wird täglich im Harn eventuell im Umgebungswasser ein Zuckergehalt von + bis ++ bestimmt. An diesem Tage wird in Äthernarkose Leber und Fettkörper total gleichzeitig exstirpiert, und der Frosch nach dem Erwachen aus der Narkose wieder auf Eis gesetzt. Am 18. November war das Umgebungswasser zuckerfrei, vom 19. November bis zum 28. November wurde täglich ein Zuckergehalt von + bis ++ bestimmt. Am 29. und 30. November war das Umgebungswasser zuckerfrei; an diesem Tage wurde der Frosch durch

1) Stets wurden alle drei Leberlappen entfernt und nur ein kleines kaum 1 cm großes mit dem Pankreas und der Gallenblase zusammenhängendes Leberstück zurückgelassen.

Äther getötet. In dem Leberreste von 0,6 g (die exstirpierte Leber hatte 7,91 g gewogen) konnten noch 0,096 Glykogen als Zucker bestimmt werden, die Muskeln ergaben noch 0,912 Proz. Glykogen als Zucker bestimmt. Im Blute wurde ein Gehalt von 0,354 Proz. Zucker (nach J. Bang) gefunden.

Prot. Nr. 190. Am 10. November 1908 wird eine ungarische Esculenta ♀ 128 g, Ende Oktober gefangen, auf Eis gesetzt. Am 11. November war der Harn zuckerfrei, am 12., 13. und 14. November wird im Harn Zucker + bis ++ gefunden. An diesem Tage wird die Leber total exstirpiert (6,53 g Gewicht) und das Tier nach dem Erwachen aus der Narkose wieder auf Eis gestellt. Vom 15. November bis 23. November (inkl.) wird im Harn Zucker + bis +++ nachgewiesen. Am 24. und 25. November ist das Umgebungswasser zuckerfrei. Am 26. November enthält dasselbe wieder Zucker. Der Frosch wird an diesem Tage durch Äther getötet. Der Leberrest (0,57 g) enthält noch 0,0893 g, die Muskeln 0,979 Proz. Glykogen als Zucker bestimmt, im Blute findet sich 0,340 Proz. Zucker (nach Bang).

In analoger Weise verlief die Überzahl der nach dieser Richtung hin angestellten Versuche: die Kälteglykosurie war in der Regel nach der Exstirpation der genannten Organe noch 8—12 Tage konstant nachweisbar, worauf sie spontan verschwand. Da aber auch bei den nicht operierten Fröschen dieser Reihe der Kältediabetes nie länger als 10—12 Tage anhielt, in der Regel vielmehr früher trotz fortdauerndem Aufenthalte auf Eis spontan verschwand, so kann das angeführte spontane Verschwinden des Kältediabetes bei den operierten Fröschen nicht in direkte Abhängigkeit mit dem Wegfalle der genannten Organe und ihrer Funktion gebracht werden.

Es darf vielmehr auf Grund der gewonnenen Erfahrungen als im hohen Grade wahrscheinlich angesprochen werden, daß bei den Fröschen dieser Untersuchungsreihe sich in leichterer und rascherer Weise eine Anpassung an die durch den dauernden Kältereiz gesetzten Abänderungen des Stoffwechsels einstellte, als dies bei den Fröschen der Fall war, die das Material der vorausgehenden Mitteilung [1]) bildeten, bei welchen der Kältediabetes mehrfach 20 Tage und darüber anhielt, ehe er verschwand. Es gelang zum mindesten bei den diesmal untersuchten Fröschen in keinem Falle die Kälteglykosurie länger als 10—12 Tage auch an den nicht operierten Tieren feststellen zu können, und auch diesmal erwiesen sich in diesen Fällen die beiden wichtigsten Glykogendepots nach spontaner Sistierung des Kältediabetes noch stets mit Glykogen reichlich gefüllt (Leber zwischen 6—10 Proz., Muskeln zwischen 0,8—1,3 Proz. Glykogen).

---

1) l. c.

In Anlehnung an die früher[1]) ausgesprochene Vermutung, daß das Auftreten der Kälteglykosurie bei Fröschen in eine gewisse Beziehung zur Störung des Zuckerverbrauches zu bringen sei, könnte man sich dann vorstellen, daß die spontane Sistierung des Kältediabetes durch eine im nähern unbekannte Anpassung an den Kältereiz bedingt werde, derzufolge auch bei fortdauernder Kältewirkung ein besserer Zuckerverbrauch wieder ermöglicht wird.

Jedenfalls geht aus den eben angeführten Beobachtungen hervor, daß der Kältediabetes der Frösche auch nach nahezu totaler Leberexstirpation bestehen bleiben, eventuell hervorgerufen werden kann; es verhält sich also auch in dieser Beziehung der Kältediabetes anders als der Piqûrediabetes, der nach den ältern Angaben von Schiff[2]) und von Moleschott[3]) an entleberten Fröschen, eventuell an solchen mit unterbundenen Lebergefäßen, ausbleibt. Analoge Angaben liegen für den Pankreasdiabetes (Aldehoff[4]), Marcuse)[5]) und für den Adrenalindiabetes der Frösche (Velich)[6]) vor, während nach Langendorff[7]) und Morishima[8]) entgegen der Angabe von Winogradoff[9]) der Curarediabetes auch an entleberten Fröschen eintritt.

Wenn es nun auch zunächst nicht möglich war, die experimentelle Prüfung der eben ausgesprochenen Vermutung über die Anpassung an den Kältereiz bei manchen Kältefröschen in Angriff zu nehmen, so wurde doch versucht, die Frage der auch während der Kältewirkung in der Leber stattfindenden Zuckerbildung näher zu prüfen.

Zu diesem Behufe wurde die exstirpierte Leber entbluteter Kältefrösche rasch auf Eis zerkleinert, in 40 ccm einer 0,2 proz. auf Eis gekühlten Dextroselösung, deren Titre stets nach J. Bang[10]) genau ermittelt wurde, aufgenommen und während 20—24 Stunden auf Eis stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde dann die Leber in der Kälte rasch abzentrifugiert, die darüberstehende Flüssigkeit in

1) A. a. O. S. 29, 40 f.
2) Untersuch. über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859. p. 76.
3) Archiv f. physiolog. Heilkunde 1852. Bd. XI. p. 479.
4) Ztschr. f. Biologie. Bd. 28. 1891. p. 303.
5) Ztschr. f. klin. Med. Bd. 26. 1894. p. 225. Archiv f. Physiol. 1894. p. 539.
6) Virchows Archiv etc. Bd. 184. 1906. p. 355.
7) Archiv f. Physiol. 1886. Suppl. Bd. p. 269 u. ebendas. 1887. p. 138.
8) Archiv f. experim. Pathol. etc. Bd. 42. 1899. p. 28.
9) Virchows Archiv etc. Bd. 27. 1863. p. 533.
10) A. a. O. S. 10.

der Kälte filtriert, durch Kaolin total enteiweißt, und der Zuckergehalt neuerdings nach J. Bang bestimmt. Auf diese Weise konnte ermittelt werden, ob und in welchem Grade die Leber extra corpus in der Kälte zu einer Zuckerbildung Veranlassung gibt.

Bei diesem Verfahren erhielt ich in fünf Versuchen (Prot. Nr. 182, 185, 190, 274, 275) für 100 g Lebersubstanz berechnet einen Zuwachs an Zucker um 2,7, 3,4, 3,6, 2 und 3,4, im Mittel 3,02 Proz. Es sollen nun aus diesen Versuchen, auf die ich bei einer andern Gelegenheit nochmals zurückzukommen haben werde, weitergehende Schlußfolgerungen nicht gezogen werden. Aber das eine kann aus ihnen wohl jedenfalls erschlossen werden, daß eine postmortale Zuckerbildung auch in der Kälte in der Leber von Kältefröschen unter den gewählten Versuchsbedingungen stattgefunden hatte. Es wird dadurch bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich gemacht, daß auch intravital beim Kältefrosche eine Zuckerbildung stattgefunden haben kann [1]), wobei ich glaube, auf die noch immer strittigen Beziehungen zwischen postmortaler und intravitaler Zuckerbildung an dieser Stelle nicht eingehen zu sollen.

Stellt man sich auf diesen Standpunkt, so können die vorliegenden Untersuchungen als eine Stütze der auch von Pflüger [2]) über das Zustandekommen des Kältediabetes geäußerten Anschauung angesehen werden, daß durch den Lebensprozeß fortwährend Stärke in Zucker verwandelt wird, während die gesunkene Temperatur die Oxydation des Zuckers hindert, wodurch eine Störung des Zuckerverbrauches und Glykosurie zustande kommen kann. Dieser Auffassung habe ich mich bereits in der vorausgegangenen Mitteilung [3]), als im hohen Grade wahrscheinlich, angeschlossen.

Kältediabetes und Nebennieren (Adrenalinämie).

Bei der großen Bedeutung, welche gegenwärtig von zahlreichen Autoren der Adrenalinämie für das Zustandekommen eines Diabetes beigelegt wird (Blum [4]), Zuelzer [5]), Falta [6]), Frugoni [7]), Water-

1) Nach Müller-Thurgau (Thiels landw. Jahrbüch. 1885. 795. zitiert nach C. Oppenheimer, Die Fermente etc. Leipzig 1900. p. 164) geht die Diastasewirkung auch bei niederen Temperaturen (0°—20°), wenn auch weit schwächer als bei höhern Temperaturen vor sich.

2) Pflügers Archiv etc. Bd. 118. 1907. S. 310. 3) A. a. O. S. 41.

4) Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. 1901. Bd. 71. Pflügers Archiv etc. Bd. 90. 1902. Bd. 105. 1904.

5) Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 46. p. 474. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 32. p. 1380. Ztschr. f. exper. Pathol. und Therap. Bd. 5. 1908. p. 307.

6) Ztschr. f. klin. Mediz. Bd. 66. 1908. I—X. Wien. klin. Woch. 1908. Nr. 21. 7) Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 35. p. 1606.

mann und Smit[1]), Gläßner und Pick[2]) und andern), erschien es geboten, die Frage in Erwägung zu ziehen, ob nicht eventuell auch der Kältediabetes unter Vermittelung der Nebennieren, mithin durch Adrenalinämie (Hyperadrenalinämie) zustande kommt. In diesem Falle müßte die eben erörterte Auffassung über die Entstehung dieser Diabetesform wesentlich modifiziert werden.

Nun war allerdings der ganze Verlauf des Kältediabetes beim Frosch, speziell das Verhalten des Glykogenbestandes auch bei lang dauerndem Kältediabetes, wie es sich aus den bisherigen Untersuchungen ergeben hatte, der Annahme a priori nicht günstig, daß der Kältediabetes, durch eine Adrenalinausschwemmung in die Blutbahn und durch eine dadurch veranlaßte „Mobilisierung der Kohlehydrate" bedingt werde. Die experimentelle Prüfung der aufgeworfenen Frage sollte aber deshalb nicht umgangen werden.

Zu diesem Zwecke konnte man entweder an die Entfernung der Nebennieren, oder an den direkten Nachweis des Adrenalins im Blute kältediabetischer Frösche denken. Der erstere Weg versprach wenig Erfolg, weil die operative Entfernung der Nebennieren beim Frosch nur bei gleichzeitiger Entfernung von Nierenteilen möglich ist[3]), wodurch, ganz abgesehen von den sich einstellenden Vergiftungserscheinungen, eine schwere Komplikation bei Beurteilung der Versuchsergebnisse geschaffen wird, und weil eine Totalexstirpation des chromaffinen Systems wegen ihrer technischen Undurchführbarkeit doch nicht unternommen werden kann.

Dagegen schien der zweite Weg doch insofern Erfolg zu versprechen als durch die bekannte Ehrmannsche Reaktion am enucleierten Froschbulbus, wenn auch kein sicherer Beweis, so doch immerhin ein entsprechender Anhaltspunkt für die An- oder Abwesenheit von Adrenalin im Blute der Frösche gewonnen werden

1) Pflügers Archiv etc. Bd. 124. 1908. S. 198f.

2) Verf. d. Kongresses f. innere Medizin. XXV. Kongr. Wien 1908. S. 387.

3) Die Methode der Nebennierenexstirpation bei Fröschen wurde von Abelous und Langlois (C. R. Soc. de Biologie, 7. Mai 1892. T. 44. 1892. p. 388, 490. Archives de Physiol. 1891 und 1892), von Abelous (C. R. Soc. Biol. Ebendas. p. 864), von Albanese (Arch. ital. de Biol. 1892, 1893) angegeben. Ob aber die beobachteten Vergiftungserscheinungen bei den nebennierenlosen Fröschen und die Giftwirkungen der Extrakte von Organen derselben tatsächlich nur auf die Entfernung der Nebennieren zurückgeführt werden muß, die bei Fröschen wegen ihres anatomischen Zusammenhanges mit den Nieren isoliert nicht exstirpiert werden können, läßt sich aus den betreffenden Angaben nicht erkennen.

konnte. Die nach dieser Richtung durchgeführten Versuche wurden also in folgender Weise eingerichtet.

Zunächst überzeugte ich mich, daß die Bulbi unseres einheimischen kleinen Laubfrosches (Rana temporaria von 5—10 g Gewicht) verdünnten (1 : 100000 — 1 : 1000000) Adrenalinlösungen gegenüber (Sol. Adrenalini hydrochl. Takamine) in gleicher Weise empfindlich reagieren, wie die von Ehrmann[1]) und andern verwendeten Bulbi von Hyla arborea, die hier nur schwer und verhältnismäßig teuer zu beschaffen ist.

Bezüglich der Reaktion selbst ist zu bemerken, daß für die Verdünnungen und die Kontrollversuche nach meinen Erfahrungen physiologische Kochsalzlösung (0,75—0,9 proz.) nicht verwendet werden darf, da diese an und für sich eine langsam sich entwickelnde myotische Wirkung auf das Froschauge ausübt, die manchmal schon 2 bis 3 Stunden nach dem Einlegen des Auges, manchmal aber erst später kenntlich wird, und die eine mydriatische Wirkung schwacher Adrenalinmengen entweder völlig zu verdecken, eventuell bei stärkeren Lösungen den Eintritt der Mydriase wesentlich zu verzögern vermag. So zeigte eine mit Wasser hergestellte Adrenalinlösung von 1 : 1000000 nach 3 Stunden maximale Mydriase, während eine mit 0,75 proz. Kochsalzlösung hergestellte ebenso starke Verdünnung der gleichen Adrenalinstammlösung nach 1 Stunde eine eben merkliche Pupillenerweiterung, nach 4 Stunden normal weite Pupillen und nach 20 Stunden eine starke Verengerung darbot.

Zur Verdünnung der Lösungen und zu den Kontrollversuchen wurde daher stets reines destilliertes Wasser verwendet. Die Froschbulbi behalten in diesem in der Regel lange Zeit ihre anfängliche Pupillenweite unverändert bei; meistens ist nach 4—8 Stunden eine diesbezügliche wesentliche Veränderung nicht wahrnehmbar. Erst nach längererm Aufenthalte (bis zu 20 Stunden) macht sich eine entschiedene Erweiterung des Sehloches bemerkbar, die manchmal maximale Weite erreichen, oft aber merklich geringer sein kann. Mehrfach, aber durchaus nicht immer, ist diese durch Wasser bedingte Erweiterung durch gezackte, gebuchtete und unregelmäßig geformte Pupillenränder im Gegensatze zu dem stets streng kreisrunden Sehloche bei der Adrenalinmydriase charakterisiert. Nach einem derartig langen Aufenthalte der Bulbi im Wasser tritt nahezu regelmäßig eine deutliche Cornealtrübung ein, die wahrscheinlich als eine Imbibitionserscheinung aufzufassen ist.

---

1) Archiv f. exper. Pathol. etc. Bd. 53, 1905. Bd. 55, 1906. Dtsch. mediz. Woch. 1908 S. 783. Berl. klin. Woch. 1908, S. 1249.

Die Mydriase infolge Adrenalinwirkung tritt je nach der Stärke der verwendeten Lösung innerhalb wechselnder Zeiten ein. Starke Lösungen (bis zu 1 : 1000) ergeben in der Regel schon nach 5 bis 10 Minuten maximale Erweiterung, in schwächeren, eventuell nicht mehr ganz frischen Lösungen (bis zu 1 : 1 000 000) können 1 bis 4 Stunden bis zu diesem Zeitpunkte verstreichen. Bei einer später erst eintretenden Mydriasis kann die Wasserwirkung nicht mehr mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Eine besondere Form der Mydriasis kann, wie diesbezügliche Versuchsreihen ergeben haben, in stark verdünntem, normalem Froschblutserum oder -Plasma, aber auch in verdünnten Salzlösungen (Kochsalz) schon zwischen der 1.—4. Stunde, wenn auch nicht in allen Versuchen eintreten; ich bin noch nicht in der Lage, alle Bedingungen für das Zustandekommen dieser Form der Mydriasis überblicken zu können, aber das eine kann bereits gesagt werden, daß sie in der Regel nicht dauernd bestehen bleibt und entweder von vornherein oder im weitern Verlaufe Schwankungen ihrer Größe manchmal auch eine vollständige Rückbildung zeigt. Demgegenüber muß für die Adrenalinmydriasis als Regel festgehalten werden, daß sie stets rasch einsetzt und in der Regel auch rasch (bis zur 4. Stunde) ohne interkurrente Verkleinerungen des Sehloches maximale Weite erreicht, daß sie stets ein streng kreisrundes Sehloch liefert, und daß die einmal erreichte maximale Erweiterung, auch bei langer Einwirkung der betreffenden Lösung (bis zu 20 Stunden) ohne weitere Größenschwankungen dauernd bestehen bleibt. Geringgradigere Erweiterungen der Pupille, namentlich aber solche, die nicht dauernd bestehen bleiben, und die wechselnde Schwankungen ihrer Größe darbieten, dürfen demnach nicht auf Adrenalinwirkung bezogen werden.

Unter den zahlreichen Substanzen, welche außer dem Adrenalin eine mydriatische Wirkung auf das Froschauge auszuüben vermögen [1]) sind auch die flüchtigen Narkotica Äther und Chloroform zu erwähnen. Die diesbezüglichen Untersuchungen haben ergeben, daß die Blutsera narkotisierter sonst aber völlig normaler Tiere

---

1) Vgl. Ehrmann, Deutsche mediz. Wochenschr. 1908, Nr. 18, p. 783. Watermann und Smit, Ebendaselbst, 1908, Nr. 25 und Pflügers Archiv etc. Bd. 124, 1908, S. 198. Schur und Wiesel, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 23, S. 699. Pal, Dtsch. mediz. Wochenschr. 1907, Nr. 42, S. 1735. Eichler, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1472.

(Frösche, Kaninchen) stets sehr deutliche Mydriasis ergeben. Man könnte hierbei zunächst an die Angabe von Schur und Wiesel[1]) denken, daß durch die Narkose ein Übertritt von Adrenalin in das Blut veranlaßt wird. Ohne des Näheren hier auf diesen Befund einzugehen sei nur hervorgehoben, daß auch physiologische Kochsalzlösung und Wasser, denen nur eine geringe Menge von Äther oder Chloroform zugesetzt wird, eine sehr rasch einsetzende und anwachsende Mydriasis am Froschbulbus ergeben, die aber, wenn die Verdunstung der flüchtigen Narkotika nicht erschwert oder verhindert wird, nach einiger Zeit (meist nach 1—2 Stunden) wieder völlig zurückgeht und dadurch von der Adrenalinmydriasis sicher unterschieden werden kann.

Diese Reaktion ist so empfindlich, daß an und für sich mydriatisch unwirksame Sera, die einige Zeit in einem Äther- oder Chloroformdämpfe enthaltenden Raume gestanden haben, eine deutlich erkennbare flüchtige mydriatische Wirksamkeit erlangen können. Tiere, deren Blut nach der Ehrmannschen Reaktion auf die An- oder Abwesenheit von Adrenalin geprüft werden soll, dürfen daher mit den angeführten Narkoticis nicht betäubt werden, und ihr Serum muß auch in vitro von der Berührung mit Äther- und Chloroformdämpfen bewahrt werden.

Für die Gewinnung des Blutes wurde bei den Fröschen in ähnlicher Weise verfahren, wie dies in der vorausgehenden Mitteilung[2]) beschrieben wurde. Es erfolgte aber der Einstich in das Herz nicht wie früher mittels einer Glaspipette, sondern mit einer breiten Stichkanüle, die auf ein entsprechend weites Glasrohr aufgeschliffen wird. Auf diese Weise gelingt es in der Regel schon beim ersten Einstich 2—3 ccm Blut zu erhalten, mithin in weit kürzerer Zeit eine genügend große Blutmenge zu gewinnen, als dies bei dem frühern Verfahren möglich war. Dieser Umstand ist namentlich für die Bestimmung des Blutzuckergehaltes von großer Wichtigkeit, worauf bei einer andern Gelegenheit zurückzukommen sein wird.

Da es sich gezeigt hatte, daß durch spontane Gerinnung des Froschblutes nur geringe Serummengen zu erhalten sind, so stellte ich mir für die folgenden Untersuchungen stets ein Hirudinplasma her. Für 1 ccm Froschblut genügt 0,00025 g Hirudin in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, um die Gerinnung hintanzuhalten;

---

1) Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 247.

2) A. a. O. S. 10.

je nach der Größe des Frosches wurden 1—5 kleine die Hirudinlösung enthaltende Reagensröhrchen mit Blut (je 1 ccm) beschickt und sofort einer kurzen und energischen Zentrifugierung unterworfen.

Das gewonnene Hirudinplasma ist meist leicht gelblich und klar, manchmal kommen auch farblose und leicht getrübte Plasmen vor. Eine spontane Gerinnung trat in dem unverdünnten Plasma bei Zimmertemperatur bis zu 24 Stunden nicht ein, dagegen kommt es bei Wasserverdünnung des Hirudinplasma (schon bei 1 : 2 und 1 : 3) leicht zu verspäteten Gerinnungen. Für die Anstellung der Ehrmannschen Reaktion wurde daher vorwiegend das unverdünnte Hirudinplasma verwendet, wobei entweder die einzelnen Plasmaportionen für sich oder das vereinigte Plasma der verschiedenen Blutportionen untersucht wurden.

Nun haben aber Biedl und Offer[1]), sowie Tomaszewski und Wilenko[2]) bei intravenöser Hirudinzufuhr eine Hemmung der Adrenalinglykosurie konstatiert, weshalb auch bei der Anstellung der Ehrmannschen Reaktion unter den gewählten Verhältnissen eine eventuelle Hemmung der Adrenalinmydriase in vitro durch das Hirudin ins Auge gefaßt werden mußte. Ich habe mich aber durch gesonderte Versuche davon überzeugt, daß Hirudin in der angegebenen Konzentration weder bei schwachen noch bei stärkern Adrenalinlösungen den Eintritt der Mydriasis in vitro beeinflußt.

Das Resultat der unter den angegebenen Kautelen an zahlreichen Normalfröschen und an 5 kältediabetischen Fröschen, welche am 1. bis 5. Tage der Glykosurie entblutet wurden, durchgeführten Untersuchung hat übereinstimmend einen negativen Ausfall der Ehrmannschen Reaktion ergeben. Es liegt also vorläufig, soweit dies aus der Ehrmannschen Reaktion erschlossen werden kann, kein Anhaltspunkt dafür vor, daß beim Kältediabetes des Frosches eine Adrenalinämie (resp. Hyperadrenalinämie) vorhanden ist, womit auch eine Mitbeteiligung des chromaffinen Systems an dem Zustandekommen des Kältediabetes unwahrscheinlich geworden ist.

Die Kälteglykosurie bei Fröschen kann also nicht als eine Adrenalinglykosurie aufgefaßt werden und es bliebe noch die Möglichkeit offen, daß die Kälteglykosurie in irgend einer Beziehung zur Pankreasfunktion steht. Indessen sehe ich vorläufig keinen

1) Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 49.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 26, p. 1221.

sichern Weg, um diese Annahme am Frosche einer experimentellen Prüfung zu unterziehen; vielleicht ließe sich aber durch das Studium des Kältediabetes und der Kältewirkung auf das Pankreas des Warmblüters dieser Frage näher kommen. Von vornherein erscheint es aber nach dem ganzen Verhalten des Kältediabetes beim Frosche unwahrscheinlich, daß er mit dem Ausfalle, eventuell einer Abschwächung der Pankreasfunktion in nähere Beziehung zu bringen ist. Die später mitzuteilenden Studien über den Pankreasdiabetes des Frosches werden hierfür die nötigen Belege erbringen.

Die von Pflüger ausgesprochene und früher bereits als wahrscheinlich bezeichnete Vermutung über das Zustandekommen des Kältediabetes besteht daher vorläufig zu Recht.

XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Professor L. Lewin und dem chemischen Laboratorium der Königlichen Militärtechnischen Akademie.

Die Kohlenoxydvergiftung durch Explosionsgase.

Experimentelle Untersuchungen über Vergiftungen bei der Explosion von organischen Nitroprodukten.

Von

L. Lewin und O. Poppenberg.

(Mit 3 Abbildungen.)

Inhaltsverzeichnis.

A. Allgemeines über Sprenggase und toxische Sprenggaswirkung.

Die Wirkung einer jeden Explosion wird durch die bei der Zersetzung des Sprengstoffes entstehenden Gase veranlaßt. Diese Vergasung des Sprengstoffes liefert neben biologisch indifferenten Stoffen auch Kohlenoxyd und Kohlensäure, die beide — die letztere freilich erst in großen Mengen — giftig sind. Bei unvollkommener Explosion entstehen aus Nitrokörper enthaltenden Sprengstoffen auch Oxyde des Stickstoffes, wie wir dies analytisch in noch zu schildernder Weise dartun konnten.

Ausreichend an Tieren erforscht und im praktischen Leben viel tausendfach erkannt sind die Giftwirkungen des reinen Kohlen-

oxyds, sowie seiner Mischungen mit Kohlensäure in der Gestalt des Kohlendunstes, des Wassergases usw. Schwanken schon hier, je nach den Bedingungen der Verbrennung der Heizmaterialien, die Wertverhältnisse der Kohlensäure und des Kohlenoxyds und damit der vergiftende Quotient, in weiten Grenzen, so ist dies in viel erhöhtem Maße der Fall bei der Explosion von Sprengstoffen. Diese lassen sich, bezüglich ihrer normalen Zersetzung bei der Explosion in zwei Gruppen einteilen: Sprengstoffe in deren Molekül oder in deren Komposition sich genügend Sauerstoff befindet, um den gesamten Kohlenstoff in Kohlensäure, den gesamten Wasserstoff in Wasser überzuführen, werden als Explosionsprodukte im wesentlichen Kohlensäure, Wasser und Stickstoff bilden. Die Menge des möglicherweise entstehenden Kohlenoxyds ist in diesem Falle so gering, daß sie bezüglich ihrer toxikologischen Wirkung nicht in Betracht kommt. Enthalten die Sprengstoffe weniger Sauerstoff, kann also der gesamte Kohlenstoff nicht in Kohlensäure und der gesamte Wasserstoff nicht in Wasser übergeführt werden, so bildet sich im wesentlichen ein von der Explosionstemperatur abhängiges Gleichgewicht zwischen Kohlensäure, Wasserstoff, Kohlenoxyd und Wasser, das bei großem Explosionsdruck durch Methanbildung (CH_4) und Kohlensäurebildung beeinflußt wird.

In Fällen, in denen es aus irgend welchen Gründen z. B. durch vorherige Entzündung infolge schlecht angebrachter Zündleitung oder durch nicht richtiges Laden des Sprengstoffs, durch zu geringe Initialzündung nicht zur vollkommenen Detonation kommt, verläuft die Zersetzung — mit Auskochen der Sprengladung bezeichnet — unter Bildung von Stickoxyden. Die Menge der Stickoxyde richtet sich natürlich nach dem Verhältnis des explodierenden und langsam verbrennenden (auskochenden) Sprengstoffs. Es können bei vollkommenem Auskochen, z. B. bei Guhrdynamit, bis ca. 48 Proz. Stickoxyd entstehen.

Diese Überlegungen zeigen die sich oft verwirklichende Möglichkeit, daß unter Umständen mehr oder weniger von dem die Giftwirkung des sich entwickelnden Gasgemisches beherrschenden Kohlenoxyd entstehen muß. Hiervon wird das Schicksal der Lebewesen beeinflußt werden, die in den Wirkungskreis der Gase geraten sind. Es bedarf daher keiner weiteren Begründung für die Notwendigkeit, die toxikologischen Verhältnisse wissenschaftlich aufzuklären, die durch Einwirkung verschiedenartiger, in Vergasung übergegangener Explosionsstoffe auf tierische Lebewesen eintreten; denn die Ergebnisse solcher Forschungen sind geeignet, auf die

toxikologischen Vorkommnisse, in denen Explosionsstoffe eine Rolle spielen, Licht zu werfen, z. B. im Bergbau oder bei der Explosion von Minen oder Geschossen.

Der Wert ist nicht nur ein erkenntnistheoretischer, sondern auch ein praktischer z. B. für die prophylaktische Hygiene und für die Rechtsprechung in Fällen, wo Bergleute in Spreng-Schwaden, die eine sehr verschiedenartige Zusammensetzung haben können, vergiftet oder getötet wurden. Einige sich hieran schließende Fragen, die Lewin für das Reichsversicherungsamt zu beantworten hatte, bildeten die erste Veranlassung zur Vornahme der nachfolgenden Versuche.

B. Gegenstände der analytischen Ergebnisse der Untersuchung.

Zu den Vergiftungsversuchen wurden die Gase in Anwendung gezogen, die bei der Explosion folgender Sprengstoffe entstehen:

1. Nitrocellulosepulver,
2. Dynamit und Gelatinedynamit,
3. Kohlencarbonit,
4. Pikrinsäure,
5. Trinitrotoluol,
6. Ammonal.

Sie wurden aus der Bombe in der sie bei dem Schuß entstanden waren, verwendet oder so in Räumen erzeugt und auf Tiere zur Einwirkung gebracht, daß die Verhältnisse denen der praktischen Hantierung im Leben gleichkommen.

Als Grundlage für alle hierhergehörigen biologischen Beurteilungen kann natürlich nur die Beschaffenheit der einwirkenden Massen dienen. Hier waren bisher analytische Mängel und Lücken vorhanden, die jetzt durch uns als beseitigt angesehen werden können. Die aus der Explosionsbombe entnommenen Gasprodukte der untersuchten Sprengstoffe verhielten sich folgendermaßen:

Gase von Nitrocellulosepulver.

CO	46,87	Prozent.
CO_2	16,8	"
O	0,08	"
CH_4	1,26	"
H_2	20,44	"
N_2	14,9	"

Gase von Dynamit.

In den Gasen befand sich nur CO_2, H_2O, N_2 und O_2 wie aus der Zersetzung des Nitroglyzerins zu erwarten war.

Gase von Gelatinedynamit.

CO	34,00	Prozent.
CO_2	32,68	"
CH_4	0,75	"
H_2	10,00	"
N_2	21,00	"

Gase von Carbonit.

CO	36,0	Prozent.
CO_2	19,2	"
CH_4	2,8	"
H_2	27,6	"
N_2	14,4	"

Gase von Pikrinsäure.

CO	61,05	Prozent.
CO_2	3,46	"
O	0,34	"
CH_4	1,02	"
H_2	13,18	"
N_2	21,1	"

Gase von Trinitrotoluol.

CO	57,01	Prozent.
CO_2	1,93	"
O	0,11	"
H_2	20,45	"
N_2	18,12	"

Gase von Ammonal.

CO	23,74	Prozent.
CO_2	6,09	"
O	0,05	"
CH_4	0,17	"
H_2	36,28	"
N_2	33,7	"

Als Voraussetzung der praktisch-toxikologischen Verwertung der vorstehenden analytischen Ergebnisse muß natürlich der Beweis erbracht werden, daß bei dem Schusse aus dem Gewehr die pro-

zentische Zusammensetzung der Gase die gleiche ist, wie bei ihrer Entwickelung in der Bombe, aus der sie auf die Versuchstiere einwirken konnten. Der chemisch-analytische Versuch ergab in dieser Beziehung, daß z. B. beim Schuß mit der normalen Patrone die abgefangenen Pulvergase des Nitrocellulosepulvers Kohlensäure und Kohlenoxyd in dem gleichen Verhältnis von 1 : 2,75 enthielten, wie in der angeführten Analyse der Gase des Nitrocellulosepulvers. Darauf hingewiesen werden muß jedoch, daß wenn bei dem Schusse Mündungsfeuer auftritt, durch den atmosphärischen Sauerstoff die Hauptmenge des Kohlenoxyds zu Kohlensäure verbrennt. Hierdurch muß selbstverständlich eine Modifikation eventueller toxischer Wirkung eintreten.

Die gleichen Zweifel konnten auch analytisch mit Bezug auf die Explosionsgase der Pikrinsäure und des Trinitrotoluols beseitigt werden. Vallier gab an, daß bei der Sprengung der Pikrinsäure in ihrem eigenen Volumen wie sie in Hohlgeschossen als Sprengstoff zur Verwendung kommt, der Gehalt an Kohlenoxyd zurücktrete und daß hauptsächlich Kohlensäure entstehe. Demgegenüber ergaben unsere analytischen Feststellungen, daß bei Sprengungen mit Pikrinsäure und Trinitrotoluol unter den gleichen Bedingungen wie sie in den Geschossen zur Detonation kommen, beträchtliche Mengen Kohlenoxyd entstehen. Dieselben übersteigen 30 Prozent.

C. Die toxikologische Beurteilung der chemisch-analytischen Ergebnisse.

Es ist bereits zum Ausdruck gebracht worden, daß von den zur Entwicklung kommenden Explosionsgasen das Kohlenoxyd denjenigen Anteil darstellt, der einer eventuellen Vergiftung von Lebewesen Richtung und Stärke verleiht. Für die Beurteilung seiner Wirkungsstärke sind genügende Grundlagen vorhanden. Dieselben erstrecken sich sowohl auf die Fesstellung der die Vergiftung allein bedingenden Beziehung dieses Gases zum roten Blutfarbstoff, die nach neueren Funden von Lewin schon gegen das Ende des achtzehnten Jahrhunderts geahnt wurden, als auch auf die analytisch erhobenen Ergebnisse der Mengen, die in Versuchen an Tieren Vergiftung, bezw. den Tod veranlaßten.

Am klarsten bringen die Folgen der Einwirkung des Kohlenoxyds auf Tiere und Menschen die einwandfreien Resultate von Hüfner und Külz zum Ausdruck. Dieselben besagen, daß wenn davon in der Atemluft auch nur 0,25 Proz. vorhanden sind, 60 Proz., und bei 0,11 Proz. 50,6 Proz. des roten Blutfarbstoffes an dasselbe

gebunden und dem für das Leben erforderlichen Gaswechsel in der Lunge entzogen werden. Bei einem Gehalt von 0,041 Teilen Kohlenoxyd: 100 Raumteilen Atemluft bei etwa 20 Proz. Sauerstoff werden noch etwa 39 Proz. des roten Blutfarbstoffs von der lebenswichtigen Funktion des Atmungsprozesses ausgeschaltet.

Hierdurch werden zweifellos bereits Vergiftungserscheinungen ausgelöst, die in ihrer Eigenart bedrohlich und folgenschwer genug sein können, um die Frage nach der Möglichkeit eines tödlichen Ausgangs unter solchen Umständen zwar als wichtig aber nicht allein bedeutungsvoll zu kennzeichnen. Man kann nach vorhandenen exakten Versuchen annehmen, daß erst wenn etwa 65—70 Proz. des Blutfarbstoffs ihren Sauerstoff verloren haben, der Tod eintritt. Bei einem durch Kohlenoxyd zugrunde gegangenen Ziegelarbeiter fand Dreser im Blute nur noch ca. 36 Proz. Sauerstoffhämoglobin. Und noch mehr als 64 Proz. des Sauerstoffhämoglobins können in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt sein! Bei in Kohlengruben Vergifteten stellte Haldane von dem letzteren bis 83 Proz. fest. Es ist aber außer Zweifel, daß unter den Vergiftungserscheinungen eine lähmungsartige Muskelschwäche eintreten kann, wenn bei weitem nicht so viel wie angegeben, von dem Sauerstoffhämoglobin verschwunden ist. Ist sie aber ausgebildet, so wird oft dem Vergifteten die Möglichkeit genommen, der vergifteten Atmosphäre zu entfliehen und dadurch die Gefahr verwirklicht, daß in seinem Blute tötende Mengen von Kohlenoxydhämoglobin sich bilden.

Tier und Mensch nehmen das Kohlenoxyd schon aus einer Atmosphäre auf, die davon nur 1 Teil auf 25000 Teile enthält. Sie leiden schon bei einem Gehalt der Atemluft an 0,05—0,2 Proz. und sterben, wenn dieselbe 0,4—0,5 Proz. von dem Gase enthält. Hunde sterben in 22 Minuten, wenn sie in einer Atmosphäre mit 1 Proz. Kohlenoxyd atmen.

Eine Immunität gegenüber dem Kohlenoxyd gibt es bei rotblütigen Lebewesen nicht, wohl aber eine höhere oder geringere Empfindlichkeit selbst unter Tieren gleicher Art. Schon im Jahre 1788 wurde als ein Ergebnis von entsprechenden Tierversuchen zum Ausdruck gebracht: „Il y a même de la différence entre deux animaux avec toutes les circonstances égales“. Wüßte man dies nicht und nicht auch das nicht ganz gleiche Verhalten verschiedener Tierarten zu dem Gifte, wüßte man nicht, daß Vögel sehr empfindlich für dieses Gas sind und z. B. ein Sperling schon in einer Atmosphäre, die davon nur etwa 0,12 Proz. enthält, zugrunde geht, dagegen

ein Meerschweinchen noch in einer einprozentigen Gasmischung nicht leicht stirbt, so würde man aus dem Verhalten der Menschen eine ziemlich weitgehende Verschiedenheit in der Empfindlichkeit gegenüber diesem Gase erschließen können. Von dem einen von uns sind manche derartige Beobachtungen mitgeteilt worden [1]).

Es sei in dieser Beziehung nur daran erinnert, daß öfter Mann und Frau in ihrem Schlafzimmer dem gleichen vergiftenden Gaseinfluße ausgesetzt gewesen waren und nur der Mann die schlimmsten Folgen der Gaseinwirkung an sich erfuhr. Unter solchen Bedingungen starb Zola, in dessen Blute man quantitativ in 100 ccm Blut 6 ccm Kohlenoxyd fand.

Eine Gewöhnung an Kohlenoxyd findet nachweislich nicht statt, eher nach vorhandenen Erfahrungen eine Steigerung der Empfindlichkeit besonders bei Individuen, die schon auf verhältnismäßig kleine, einmal eingeatmete Mengen unangenehm reagieren. Hierdurch unterscheidet sich, neben anderem, die Kohlenoxyd- von der Kohlensäurewirkung. Denn schon Claude Bernard fand, daß in einem abgesperrten Raume, in dem ein Tier atmet, eine Gewöhnung an die durch Kohlensäure verschlechterte Luft stattfindet. Ein Vogel lebte z. B. unter einer Glasglocke mehrere Stunden. Wurde vor seinem Tode ein anderer zu ihm gesetzt, so bekam dieser alsbald Konvulsionen. Von Lewin wurde die weitere Beobachtung gemacht, daß Tiere, die einmal eine Kohlensäurevergiftung überstanden haben, ein zweites Mal viel länger in dem vergifteten Raume bleiben müssen, um unter sonst gleichen Bedingungen vergiftet zu werden, als das erste Mal.

Die von uns gelieferten Analysen der Explosionsgase zeigen ebenso wie die analytischen Ergebnisse anderer praktisch in Frage kommender kohlenoxydhaltiger Gasgemische Kohlensäure neben Kohlenoxyd in teilweise nicht geringen Mengen. Für die einzelnen Sprengstoffe wechselt das Verhältnis von Kohlensäure zu Kohlenoxyd ganz beträchtlich. Absolut ist die Menge der ersteren bei der Explosion des Kohlencarbonits am größten und beim Trinitrotoluol am kleinsten. Die nicht unwichtige Frage, welcher Gifteinfluß diesem Anteil der Explosionsgase zukommt, beantworteten Erfahrungen und Experiment. Wenn man aus Leuchtgas, das neben 5—8 Proz. Kohlenoxyd noch 2—3 Proz. Kohlensäure enthält, sämt-

---

1) L. Lewin in Lewin und Guillery. Die Wirkungen der Arzneimittel und Gifte auf das Auge, 1905, Bd. I, S. 721. — Lewin, Obergutachten für das Reichs-Versicherungsamt, Berliner klin. Wochenschrift 1907, Nr. 43.

liches Kohlenoxyd durch Kupferchlorür absorbieren läßt, dann vertragen, nach Gruber, Mäuse stundenlang eine 11 prozentige Leuchtgasmenge, die der Atmungsluft beigemengt ist. Dies sind verhältnismäßig kleine Mengen Kohlensäure, die sich hier als unschädlich erweisen, obschon die Menge des lebenswichtigen Sauerstoffs in einer solchen Atmungsluft nur etwa 3—5 Proz. beträgt, gegenüber 20 Proz. in der atmosphärischen Luft. Steigen die Mengen der Kohlensäure bis zu Höhen, wie sie sich nach der Explosion des Ammonal (6 Proz.) oder des Nitrocellulosepulvers (16,8 Proz.) oder gar des Carbonits (19,2 Proz.) bilden, dann können sich immerhin in einer gewissen Breite ihre direkt atmungsstörenden Wirkungen zu der indirekt durch den blutverändernden Einfluß des Kohlenoxyds entstehenden Atmungsstörung hinzuaddieren. Schwer ist es, während des Lebens den Anteil hoher Kohlensäuremengen an den Vergiftungssymptomen zu erkennen, weil, wie schon angegeben, sehr viel weniger Kohlenoxyd, d. h. Zehntelprozente dem Vergiftungsbild den Charakter und den Symptomen die Verlaufsrichtung geben. Dies muß bei Kohlenoyydmengen von 23—61 Prozent, wie sie in den Explosionsgasen vorhanden sind und unter geeigneten Umständen zur Wirksamkeit kommen können, praktisch so sehr zum Ausdruck kommen, daß der toxische Kohlensäurekomponent geradezu vernachlässigt werden kann. Dies gilt natürlich von vornherein von dem Gasgemisch, das bei der Detonation von Pikrinsäure oder Trinitrotoluol entsteht und das die Kohlensäure prozentisch in fast belangloser Proportion: 3,46 : 61,05 bezw. 1,93 : 57,01 enthält.

So sehr wahrscheinlich diese Annahme schon nach den Erfahrungen mit Kohlenoxyd-Kohlensäuregemischen anderer Herkunft war, so notwendig erschien es doch — auch für die Beantwortung anderer toxikologischer Fragen — das Tierexperiment zur Aufklärung der Wirkung der Explosionsgase heranzuziehen.

Die Anordnung der Versuche.

Es erschien uns richtig, zwei verschiedene Reihen von Versuchen anzustellen, nämlich solche mit den in geeigneter Weise aufgefangenen und bei Tieren zur Einatmung gebrachten Explosionsprodukten und solche, in denen das Tier unter Bedingungen gehalten wurde, die den bei Sprenggasentwickelung in abgegrenzten Räumen obwaltenden praktisch sich näherten. Die letzteren lassen einen Vergleich mit den Verhältnissen zu, die dort herrschen, wo Menschen mehr oder minder entfernt von der Explosionsstelle dem Einflusse der Explosionsgase ausgesetzt sind.

1. Versuche mit aufgefangenen Explosionsgasen.

Die nachfolgende Zeichnung läßt die apparatellen Versuchsbedingungen erkennen.

Die Versuchstiere wurden auf das Gestell B unter die Glasglocke A gebracht, in die durch den Hahn E aus einer Gaspipette C die bestimmte Menge der zur Einwirkung bestimmten Gase eingelassen werden konnte. Vor Einleitung des Versuchs wurde in der Glocke A, während E geschlossen war, mittels der Wasserstrahlpumpe Unterdruck hergestellt und nach Schluß von Hahn D die Apparatur am Manometer auf Dichtigkeit geprüft. Dann wurde

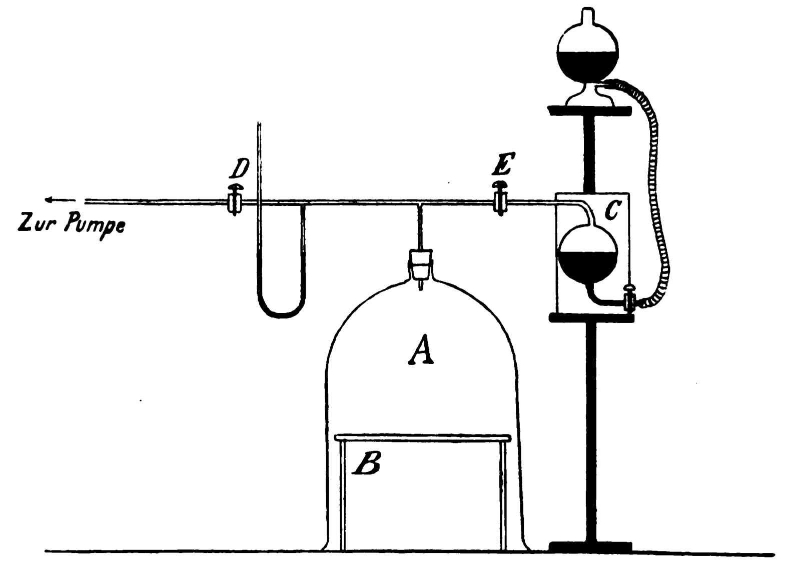


Fig. 1.

in der Glocke der Unterdruck so gewählt, daß nach Hinzulassen des betreffenden Gases in die Glocke A in der Glocke wieder Atmosphärendruck herschte.

Der Inhalt einer Glocke betrug 31,7 Liter, einer zweiten, mit der ersten in einigen Versuchen verbundenen, 19 Liter. Schon durch den Luftgehalt der größeren Glocke war, zumal mit Rücksicht auf die kurze Versuchsdauer, ein ausreichender Sauerstoffgehalt für das Tier gewährleistet. Für die Abführung der ausgeatmeten Kohlensäure des Versuchstieres noch besondere Vorkehrungen zu treffen, hielten wir nicht für erforderlich, einmal weil das giftige Gasgemisch alsbald nach dem Hineinsetzen des Tieres in den Glockenraum hinzugelassen wurde, und sodann weil die Gesamtmenge der exhalierten

Kohlensäure biologisch in den Hintergrund tritt schon gegenüber der in dem vergiftenden Gasgemisch enthaltenden Kohlensäure.

Die für die Tierversuche benutzten Gase waren durch Sprengung bezw. Schuß in der kalorimetrischen Bombe erhalten und von dort in einen mit Quecksilber gefüllten Gasometer übergeleitet worden. Aus ihm wurden sie in den bestimmten Mengen in die mit Quecksilber gefüllten Gaspipetten übergeleitet. Der Abschluß durch Quecksilber schloß jegliche Absorption irgend einer Gaskomponente aus.

Die im folgenden angeführten Versuche sind nur ein Teil der überhaupt seit November 1907 angestellten.

a. Gase von Nitrocellulosepulverschüssen.

Ein Kaninchen von 1155 g wird unter die Glocke von 31,7 Liter Inhalt gesetzt und die Explosionsgase von Nitrocellulosepulver in einer Menge von 213 ccm aus der Pipette zugelassen. Der Gehalt der Atemluft an Kohlenoxyd betrug 0,33 Proz.

Nach etwa 3 Minuten waren die Ohrgefäße bereits deutlich erweitert, nach 6 Minuten hoben sie sich von außen reliefartig ab. Nach 8 1/2 Minuten wurde die Atmung stark vertieft, abgesetzt und zeigte von jetzt ab atypisch eintretende ganz kurz dauernde Atemstillstände. Nach 11 1/2 Minuten erfolgte die Parese der Beine. Die Vorderläufe glitten aus, bald auch die Hinterläufe. Das Tier lag platt auf dem Bauch, unfähig sich zu erheben.

Der Versuch wurde abgebrochen, weil er genügend erwies, daß auch die Selbstrettung eines Menschen in der lähmungsartigen Schwäche unmöglich wäre.

* * *

Ein Kaninchen atmete in der Luft zweier miteinander verbundener Glocken von 50,7 Liter Inhalt die Explosionsgase von Nitrocellulosepulver ein. Die eingelassene Menge betrug 429 ccm nnd der Kohlenoxydgehalt der Atmungsluft 0,38 Proz.

Nach 6 1/2 Minuten waren die Vorderläufe paretisch. Nach 10 Minuten erfolgten kurz dauernde klonische Krämpfe. Nach 14 1/2 Minuten lag das Tier auf der Seite und atmete erschwert. Nach 26 3/4 Minuten war bis auf zeitweilig eintretende kurzdauernde Atmungsstillstände der Zustand der gleiche. Bald trat schwere Dyspnoë dazu und in dieser erfolgte der Tod.

Die Sektion ergab: hellrote Brustmuskulatur und hellrote Leber, Herzpulsationen besonders an den Vorhöfen und kohlenoxydhaltiges Blut.

* * *

Ein Kaninchen von 805 g atmete unter einer Glocke von 10 Liter eine Luft ein, die durch Zulassen von Nitrocellulosepulver-Explosionsgasen einen Gehalt von 0,59 Proz. Kohlenoxyd bekommen hatte.

Nach 3 Minuten waren bereits die Ohrengefäße erkennbar erweitert, nach 7 Minuten stellte sich Unruhe ein. Nach 8 Minuten glitten die Vorderbeine aus, nach 9 Minuten begann der Kopf herabzusinken, nach 11 Minuten stellte sich ein kurz dauernder Krampfzustand ein. Nach 12 1/2 Minuten lag das Tier auf der Seite. Zwischen der 15. und 18. Minute stellten sich wiederholt kurze Atemstillstände ein, dann folgten schwere Atmungsstörungen mit Maulaufsperren und nach 25 1/4 Minute trat der Tod ein.

Im Blute fand sich Kohlenoxydhämoglobin.

* * *

Ein Kaninchen atmete unter einer Glocke von 19 Liter Inhalt soviel Gas von explodiertem Nitrocellulosepulver, daß ein Gehalt von 0,7 Proz. Kohlenoxyd vorhanden war.

Schon nach 3 1/4 Minuten trat Parese der Vorderläufe ein. Nach 7 1/4 Minuten fiel das Tier um, nach 7 3/4 Minuten setzte das Krampfstadium ein. Nach 10 1/2 Minuten erfolgten 60 tiefe ungleichmäßige Atemzüge in der Minute. Nach 16 3/4 Minuten schnellte das Tier einmal auf, um sofort wieder umzufallen. Die Ohrgefäße hoben sich von außen wie Stränge ab; nach 19 Minuten Dyspnoë mit Maulaufsperren und nach 21 1/2 Minuten erfolgte der Tod.

Die Brustmuskulatur hatte das typische, durch Kohlenoxydhämoglobin bedingte Aussehen. Das Herz pulsierte noch.

* * *

Wiederholt wurden an Meerschweinchen unter den gleichen Bedingungen wie an Kaninchen Versuche mit den Explosionsgasen des Nitrocellulosepulvers unter der Glocke von 31,7 Liter angestellt. Die Kohlenoxydmengen wurden auf 0,33 Proz. und 0,59 Proz. eingestellt. Konform mit den Erfahrungen früherer Experimentatoren konnten auch wir feststellen, daß diese Mengen wohl Gliederschwäche und auch das Krampfstadium herbeiführten, daß aber schwere Atmungsstörungen oder der Tod dadurch in den Zeiten nicht erzielt werden konnten, in denen Kaninchen zugrunde gingen. Die Erholung erfolgte nach dem Herausnehmen der Tiere überraschend schnell.

* * *

b. Explosionsgase der Pikrinsäure.

Unter die Glocke von 31,7 Liter Inhalt wurde ein Kaninchen von 1250 g gesetzt. Es wurden die durch Schuß in der kalorimetrischen Bombe enthaltenen Explosionsgase der Pikrin-

säure in einer Menge eingelassen, daß die Atmungsluft 0,3 Proz. Kohlenoxyd enthielt.

Nach 2 Minuten waren die Ohrgefäße erweitert, nach 6 Minuten erschien die Atmung beschleunigt. Nach 10 Minuten war das Tier zittrig und machte den Eindruck eines kranken, bewegungsschwachen. Dieser Zustand war aber auch nach 53 Minuten nicht zu Schlimmerem verändert.

Der Versuch wurde abgebrochen. Das Tier erholte sich bald.

* * *

c. Explosionsgase des Trinitrotoluols.

In der kalorimetrischen Bombe gewonnenes Explosionsgas von Trinitrotoluol wird unter die Glocke von 31,7 Liter gelassen und zwar in einer Menge, daß das unter der Glocke sich befindende Tier mit der Atmungsluft 0,41 Proz. Kohlenoxyd aufnimmt.

Nach 6 Minuten waren die Ohrgefäße wohl maximal erweitert und strotzten von Blut. Das Tier legte sich hin; seine Atmung war stark beschleunigt. Nach 14 Minuten zeigte sich allgemeines Körperzittern und nach 16 und 20 Minuten wurde die Atmung jagend und das Tier fiel bewegungslos um.

Der Versuch wurde abgebrochen. Das Tier erholte sich allmählich. Aus den Ohrgefäßen entnommenes Blut enthielt Kohlenoxydhämoglobin.

* * *

Ein Kaninchen atmete unter den gleichen Bedingungen wie im vorigen Versuche eine Luft ein, die durch die zweimal zugelassenen Explosionsgase von Trinitrotoluol einen Gehalt von 2 Proz. Kohlenoxyd besaß.

Nach 3 Minuten traten die ersten Zeichen der Muskelschwäche, nach 4 Minuten die sehr starke, vielleicht maximale Erweiterung der hellrotes Blut führenden Ohrgefäße ein. Nach 8 Minuten fiel das Tier um. Seine Atmung war jagend. Nach 9 Minuten erfolgten die ersten ganz kurzen Atemstillstände. Nach 20 Minuten stellte sich das Krampfstadium ein, nach 23 Minuten die Dyspnoë mit Maulaufsperren und nach 26 Minuten der Tod.

Das Blut des Tieres war reich an Kohlenoxyd. Das Herz arbeitete wie üblich bei diesem Erstickungstode.

* * *

d. Explosionsgase des Ammonal.

Aus der Bombe wurde soviel Explosionsgas des Ammonal eingelassen, daß die Atmungsluft eines unter der Glocke von 31,7 Liter Inhalt befindlichen Tieres dadurch 1,8 Proz. Kohlenoxyd erhielt.

Schon $1^3/_4$ Minuten nach dem Zulassen glitten die Läufe aus, nach 2 Minuten wurde die Respiration beschleunigt, nach $2^1/_2$ Minuten setzte

das Krampfstadium ein, nach 3 Minuten kam der erste kurze Atmungsstillstand; die Respiration wurde mühsam und abgesetzt.

Der Versuch wurde abgebrochen. In den Ohrgefäßen des Tieres war Kohlenoxydhämoglobin.

e. Ergebnisse der Giftwirkung aufgefangener Sprenggase auf Tiere.

Die vorstehenden Versuche lehren, daß Tiere durch die Sprenggase, die aus den am meisten im Gebrauch befindlichen Sprengstoffen durch Detonation sich entwickeln, symptomatologisch genau so erkrankten, als wenn sie mit den entsprechenden Konzentrationen von reinem Kohlenoxyd oder mit kohlenoxydhaltigen Gasgemischen anderer Herkunft, aber dem gleichen Kohlenoxydgehalt, vergiftet worden wären. Die Kohlensäure der Explosionsgase tritt in ihrer etwaigen Wirkung so weit gegenüber der übermächtigen des Kohlenoxyds zurück, daß sie als solche nicht erkannt werden kann. Durchgehends ließen die den Explosionsgasen ausgesetzten Tiere die typischen Symptomenstadien der Kohlenoxydwirkungen erkennen: Lähmung der Muskeln, auch derjenigen der Blutgefäßwände, kurzdauernde Krampfsymptome und, wenn die Menge des Kohlenoxyds genügend war, auch die Atmungsstörungen. Das Blut erwies sich als kohlenoxydhaltig.

In Übereinstimmung mit den früher für das Kaninchen festgestellten Giftigkeitsgrenzen des Kohlenoxyds bei nicht langer Einwirkungsdauer konnten wir für das Kohlenoxyd der Explosionsgase etwa 0,3 Proz. als vergiftende Mengen erkennen.

Demnach sind auch alle biologischen Schlüsse, die bisher bezüglich kohlenoxydhaltiger Gemische anderer Herkunft auf den Menschen gemacht worden sind, als durchaus gültig auch für die Explosionsgase des Nitrocellulosepulvers, der Pikrinsäure, des Kohlencarbonits, des Dynamits, des Ammonals usw. anzusehen. Die durch sie hervorgebrachten Giftwirkungen sind Kohlenoxydwirkungen. Da der Mensch empfindlicher für diese ist, als das Kaninchen und das Meerschweinchen und bei ihm bereits die untere Vergiftungsgrenze bei 0,05 Proz. Kohlenoxyd liegt und 0,2 Proz. schon schwerere Symptome erzeugen, so liegen die Forderungen, die sich hieraus für einen genügenden Schutz der die Sprengung besorgenden Menschen ergeben, auf der Hand.

2. Versuche mit explodierenden Stoffen unter der Sprengkiste.

In der nachfolgenden Versuchsreihe wurden die Verhältnisse so gewählt, daß sie den bei Sprengungen vorkommenden möglichst entsprachen.

Die Versuchstiere wurden auf ein Gestell B unter eine starkwandige, mit Eisen beschlagene Sprengkiste A gebracht. Den Sprengstoff brachten wir in einem vollständig mit Eisenstempeln verdämmten Bleiblock nach Trauzl D unter der Kiste mittelst elektrischer Zündung zur Explosion. Die Ladedichte des Sprengstoffes war annähernd 1. Das Volumen der Sprengkiste betrug 480 Lit. Davon sind 5 Lit. als Volumen des Bleiblocks und etwa ebensoviel für die Verdämmungsvorrichtung abzuziehen. Mithin war das wirkliche Volumen der Sprengkiste zu 470 Lit. zu berechnen. Bei einzelnen Versuchen war zur Steigerung der Wirkung die Sprengkiste geteilt worden. Der Inhalt einer Kammer betrug abzüglich der Apparatur 230 Lit.

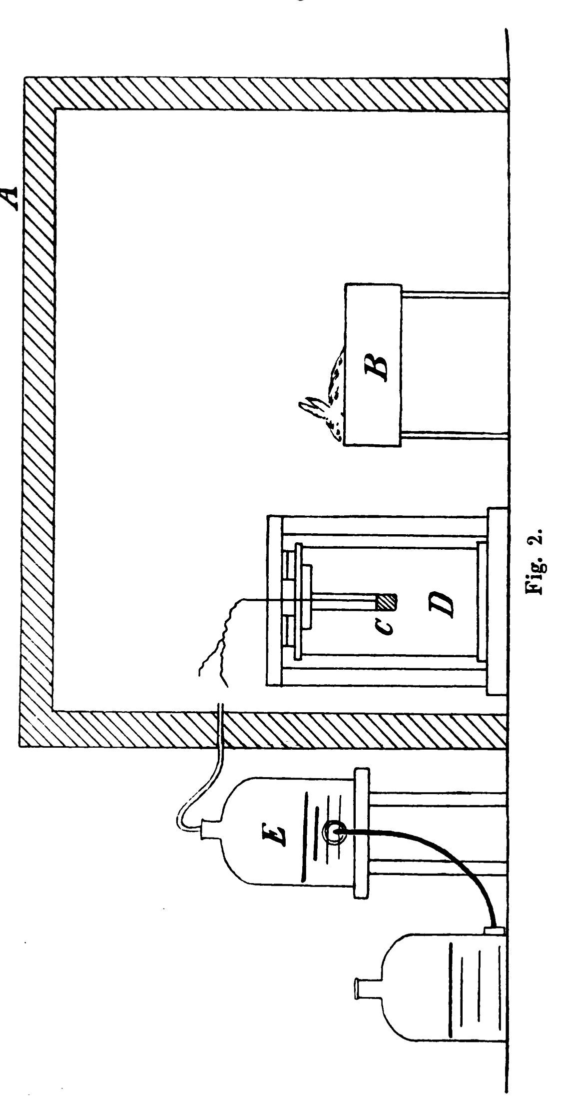


Fig. 2.

Im Momente der Detonation des Sprengstoffs entwichen nach Aufbauchung des Bleiblocks die bei der Explosion entstandenen Gase aus der Verdämmungsöffnung und erfüllten den Luftraum der Sprengkiste. Obwohl die Sprengkiste zum Abschluß nach den Fußboden zu noch auf einem Filzstreifen stand, war der Abschluß selbstverständlich kein so vollständiger, daß nicht Sprenggase nach der Detonation und bei dem hohen Druck nach außen entweichen und

atmosphärische Luft entsprechend eindringen konnte. Zum Zwecke der Entnahme der Gase für die spätere Analyse war die Kiste angebohrt und mit einem Aspirator E verbsnden.

a. Explosionsgase der Pikrinsäure.

Durch elektrische Zündung wurden 10 g Pikrinsäure unter der Sprengkiste, in der sich ein Kaninchen von 1 Kilo Gewicht befand, zur Detonation gebracht. Das Tier verblieb 40 Minuten lang in dem Raume. Die Analyse der Kistenluft ergab einen Gehalt von etwa 0,4 Prozent Kohlenoxyd. Herausgenommen zeigte es das folgende Verhalten: Die Läufe waren abgestreckt und unbeweglich, die Empfindlichkeit gegen starken Druck an den Vorderläufen sehr herabgesetzt, an den Hinterläufen aufgehoben. Die sichtbaren Ohrgefäße waren stark erweitert und strotzend mit hellrotem Blut erfüllt, in dem Kohlenoxydhämoglobin nachgewiesen wurde. Die Atmung erschien beschleunigt — 100 Atemzüge in der Minute. — Der Kopf lag auf dem Boden. Das Tier war tief somnolent.

Das Atmen in der frischen Luft ließ verhältnismäßig schnell wieder den Normalzustand eintreten. Nach 24 Stunden erfolgte jedoch der Tod.

* * *

Ein 920 gr schweres Kaninchen befand sich in dem einen Abteil der Sprengkiste, das einen Inhalt von 230 Lit. besaß. In ihm wurden durch elektrische Zündung mittelst einer Sprengkapsel 10 g Pikrinsäure zur Detonation gebracht. Das Tier verblieb 20 Minuten in dem Raume, den Gasen ausgesetzt. Man fand es nach dieser Zeit zusammengesunken, bewegungs- und reflexlos. Die Hornhaut reagierte nicht auf Reizung. Tiefster Druck auf die Hinterläufe löste keine und ein ebensolcher auf die Vorderläufe nur eine schwache Abwehrbewegung aus. Die erweiterten Ohrgefäße enthielten Kohlenoxydhämoglobin. Die Pupillen waren erweitert. Die anfangs erschwerte seltene Atmung nahm allmählich an Frequenz zu. Nach 20 Minuten waren die Bewegungen noch inkoordiniert. Das Tier kam wieder in seinen Normalzustand.

Die Analyse der Kistenluft ergab:

CO_2	0,4	Prozent
CO	0,6 ± 0,1	„
O_2	19,8	„

* * *

Ein Kaninchen von 890 g fand sich unter der ungeteilten Sprengkiste, als 10 g Pikrinsäure zur Detonation mit Knallquecksilber gebracht wurden.

Nach 30 Minuten wurde es aus der Explosionsatmosphäre entfernt. Das Tier lag bewegungslos, völlig gelähmt, mit geschlossenen Augen und stark erweiterten Ohrgefäßen da. Das Blut enthielt Kohlenoxydhämoglobin. Allmählich erfolgte Wiederherstellung.

* * *

Ein 600 g schweres Kaninchen atmete in einem Teilraum der Sprengkiste die Gase ein, die sich nach der Detonation von etwa 10 g Pikrinsäure entwickelten.

Nach 20 Minuten wurde es tot gefunden. Das Herzblut war kirschrot, ebenso die Brustmuskulatur und die Lungen. Das Herz pulsierte wie üblich noch eine Zeit lang. Im Blute waren beträchtliche Mengen von Kohlenoxyd.

Die Gasanalyse der Kistenluft ergab 0,9—1 Proz. Kohlenoxyd.

* * *

b. Explosionsgase des Trinitrotoluols.

Unter der Sprengkiste (470 Lit.) wurden 10 g Trinitrotoluol durch elektrische Zündung zur Detonation gebracht.

Ein Kaninchen von 1007 g Gewicht atmete 20 Minuten lang die Explosionsgase ein, die einen Gehalt von etwa 0,5 Prozent Kohlenoxyd, aber keine Stickoxyde besaßen. Das herausgenommene Tier zeigte Bewegungslähmung, erweiterte, mit kohlenoxydhaltigem Blutfarbstoff gefüllte Ohrgefäße und mäßige Atmungsstörungen. Es erholte sich.

* * *

In dem Sprengkistenraum von 230 Lit. atmete ein Kaninchen von 920 g 30 Minuten lang eine mit den Explosionsgasen von 10 g Trinitrotoluol versehene Luft ein, in der sich 0,6—0,7 Proz. Kohlenoxyd fanden. Das Tier wurde tot aus dem Raume geholt. In seinem Blute fanden sich beträchtliche Mengen von Kohlenoxydhämoglobin. Das Herz hatte seine Tätigkeit eingestellt.

* * *

Den gleichen Ausgang nahmen zwei andere Versuche, in denen Tiere in dem gleichen Raume von 230 Lit. den Explosionsgasen von 10 g Trinitrotoluol ausgesetzt gewesen waren. Auch hier war der Tod ein Kohlenoxydtod mit den typischen anatomischen Befunden. Zucker im Harne wurde nicht gefunden.

Die Gase, die in einer Menge von 2,5 Lit. durch Jodkaliumstärkelösung geleitet wurden, erwiesen sich frei von salpetriger Säure.

In einem weiteren Versuche an einem 1517 g schweren Kaninchen erzeugten zwar die in dem Kistenteilraum entstandenen Explosionsgase mit dem hohen Gehalte von 0,9—1,0 Proz. Kohlenoxyd eine schwere Vergiftung, veranlaßten aber nicht den Tod. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß auch bei Menschen eine individuelle höhere Widerstandsfähigkeit gegenüber diesem Gase vorkommt.

* * *

c. Explosionsgase des Carbonits.

Mit Knallquecksilber wurde das Carbonit in dem Kistenraum von 230 Lit. zur Detonation gebracht. Das in dem Raume befindlich gewesene Tier wurde nach 30 Minuten hervorgenommen. Es war zusammengesunken und unbeweglich. Die Reflexerregbarkeit war aber ziemlich gut erhalten. Das Ohrblut enthielt Kohlenoxydhämoglobin. Das Tier blieb am Leben.

* * *

Ein unter den Bedingungen des vorigen Versuches mit Ammonal angestellter ergab bei einem 870 g schweren Kaninchen nur leichte Vergiftungssymptome, die aber auf Kohlenoxyd zurückgeführt werden konnten.

d. Ergebnisse der Versuche mit explodierenden Stoffen.

Die vorstehenden, den praktischen Verhältnissen bei Sprengungen nachgeahmten Versuche lehrten gleich denen der erstberichteten Gruppe, daß alle genannten Sprengstoffe bei ihrer Vergasung typische Kohlenoxydvergiftungen erzeugen, wenn die Konzentration des Giftes in der Atmungsluft eine genügend hohe ist. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die schlimmste Seite dieser Vergiftung die lähmungsartige Schwäche bezw. die Bewegungslähmung der Gliedmaßen bei noch teilweis erhaltenem oder schon geschwundenem Bewußtsein darstellt. Dadurch wird eine beabsichtigte Flucht aus der Gefahr unmöglich gemacht und das Individium gezwungen, weiter das verderbliche Gift einzuatmen. Ausnahmslos ließen alle Versuche dieses Lähmungssymptom und die zerebrale, von der Blutveränderung herstammende Einwirkung des Kohlenoxyds erkennen. Es wären natürlich bei den verwendeten Konzentrationen häufiger auch tödliche Ausgänge zu verzeichnen gewesen, wenn wir längere Zeit die Tiere der Schädlichkeit ausgesetzt gelassen hätten. Für die Erkenntnis der Wesenheit der Explosionsgaswirkungen war dies umsoweniger erforderlich, als die Übertragung der Versuchsergebnisse auf Menschen, die sich unter ähnlichen Verhältnissen befänden, ohne weiteres möglich

ist. Sie gestatten anzunehmen, daß dann die Symptome sich objektiv schwerer gestalten und — was im Tierversuch nicht zum Ausdruck kommt, aber erschlossen werden kann — auch subjektiv qualvoll sein würden, schon bevor die Muskelschwäche einsetzt, besonders aber später, wenn die Möglichkeit des Entfliehens nicht mehr vorhanden ist.

Die vielfachen praktischen Erfahrungen lassen nicht nur diese Annahmen als gesichert erscheinen, sondern auch die weitere, daß nach dem Überstehen der akuten, auch ganz leichten, Kohlenoxydvergiftung noch ein tödlicher Ausgang möglich ist. Eines unserer Versuchstiere zeigte dieses Verhalten. Häufiger sind die Nachwirkungen mit ihren so vielfältigen Gestaltungsformen. Sie alle bauen sich auf der durch das ernährungsuntüchtig gewordene Blut erzeugten und nicht wieder regulierten Ernährungsstörung des Gehirns und seiner Anhänge, der Sinnesorgane, des Muskelsystems, der Haut usw. auf. Sie können viele Wochen nach der Vergiftung sich einstellen und zu schweren, auch unheilbaren Leiden führen [1]), die nur richtig zu deuten sind, wenn die zeitlich zurückliegende Vergiftungsursache angegeben wird.

D. Können ausser Kohlenoxyd und Kohlensäure noch andere mit den Sprengstoffen in Beziehung stehende Substanzen bei der Sprengung Giftwirkungen entfalten?

1. Der unzersetzte Sprengstoff.

In erster Reihe ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß der Sprengstoff selbst, der bei der Detonation außerordentlich fein verteilt wird, in diesem Zustande in die zur Entwickelung gebrachten Gase gerissen wird, und mit den Gasen nicht nur in die oberen Luftwege von Menschen, sondern auch in tiefere und tiefste Abschnitte des Atmungsapparates gelangt.

a. Pikrinsäure.

Die allgemeine Erfahrung spricht dafür, daß bei Sprengungen mit größeren Mengen von Pikrinsäure oder beim Detonieren von mit Pikrinsäure gefüllten Geschossen die Detonationsprodukte oft gelb gefärbt sind und den charakteristischen bitteren Geschmack der Pikrinsäure wahrnehmen lassen. Den Nachweis konnten wir aber auch wiederholt und aufs neue führen, daß selbst, wenn kleinere Mengen dieses Explosivstoffes detonieren, sich eine geringe Menge

1) Lewin, Berl. klin. Wochenschrift, 1907, Nr. 43 — Amtliche Nachrichten des Reichsversicherungsamtes vom 15. Dezember 1908 und andere Obergutachten für das Reichs-Versicherungsamt über Kohlenoxydvergiftungen.

desselben der Zersetzung entzieht. Dies geschieht zum Beispiel bei Trauzl-Sprengungen. Das zum Ausmessen der Aufbauchung des Bleiblocks benutzte Wasser erweist sich nach dem Abfiltrieren der Kohle sehr oft gelb von einem Pikrinsäuregehalt. Bei unseren unter der Sprengkiste vorgenommenen Tierversuchen haben wir sogar wiederholt nach der Detonation der Pikrinsäure nicht nur im Bleiblock, sondern auch in seiner Umgebung auf dem Boden und der Kistenwand, sowie an der Haut des Versuchstieres den Sprengstoff chemisch nachweisen können.

b. Trinitrotoluol.

Die nicht quantitative Umsetzung des Sprengstoffs bei der Detonation läßt sich auch bei Sprengungen mit Trinitrotoluol nachweisen.

Dampft man beispielsweise das Wasser, das zur Messung der Aufbauchung des Bleiblocks verwendet wurde, ein und versetzt es mit Alkali, so tritt häufig die für Trinitro-Produkte charakteristische Rotfärbung ein.

Konnte hiernach an sich mit einer Aufnahme der genannten unzersetzten Sprengstoffe in die Luftwege gerechnet werden, so bewiesen doch unsere Versuche, daß tatsächlich, weder Pikrinsäure, noch Trinitrotoluol in die tieferen Teile der Luftwege, vor allem in die Lungen, eindringen, während sie in geringen Mengen im Munde vorhanden sind. Die Lungen des Versuchstieres, das unter der Sprengkiste den Detonationsprodukten ausgesetzt war, wurden zerkleinert und mit Alkohol extrahiert. Der Verdampfungsrückstand des Alkohols war frei von Pikrinsäure und Trinitrotoluol. Dieses negative Ergebnis erklärt sich wohl durch die verhältnismäßig geringe zur Verwendung gekommene Menge der genannten Explosivstoffe und durch die begründete Annahme, daß Pikrinsäure und Trinitrotoluol, obwohl anfangs in den Gasen enthalten, sich bald nach der Explosion niederschlagen. Trotzdem ist es nicht auszuschließen, daß Menschen unter besonderen objektiven und subjektiven Bedingungen diese unzersetzten Stoffe nicht nur in den Mund und den Magen, sondern auch in kleinen Mengen in die Luftwege aufnehmen könnten. Aber selbst, wenn dieser Fall einträte und wenn solche Mengen von Prikrinsäure, weil sie wasserlöslich ist, bald in das Blut gelangten, oder wenn das in Wasser unlösliche Trinitrotoluol allmählich den gleichen Weg nähme, so würde dies unter den Verhältnissen einer akuten Vergiftung durch die Explosionsgase völlig belanglos sein: denn das Kohlenoxyd wirkt so schnell giftig, daß es bereits lähmend oder sogar tödlich gewirkt haben kann, ehe noch einer der genannten Stoffe sich zur Giftwirkung anschickte.

Auch eine zweite, hierbei sich aufdrängende Frage läßt sich bestimmt beantworten, nämlich die, nach einer eventuellen Spätwirkung von Pikrinsäure und Trinitrotoluol, wenn die Kohlenoxydvergiftung glücklich überstanden ist. Die Mengen, die maximal von diesen Stoffen auf den genannten Wegen aufgenommen werden könnten, liegen sicher unterhalb derjenigen, die bei Menschen halbwegs stark vergiften. So stellte der eine von uns fest[1]), daß mehrmals noch Wiederherstellung nach Verschlucken von einem Kaffeelöffel voll Pikrinsäure erfolgte, daß die giftig wirkende Dosis derselben 1—2 g betrage, und daß von den pikrinsauren Alkalien 0,6—1,0 g selbst längere Zeit von Menschen vertragen wurden. Und andererseits stellten wir durch Tierversuche, die später veröffentlicht werden sollen, fest, daß auch Trinitrotoluol — wenigstens an Tieren — in verhältnismäßig großen Dosen nur geringe subakute Störungen hervorruft. Hierzu kommt, daß die Vergiftungssymptome beider Stoffe überwindbar sind, zumal die Ausscheidung aus dem Körper sich ununterbrochen vollzieht: die der Pikrinsäure als solcher oder als Pikraminsäure, die des Trinitrotoluols als eines braunroten, stark die Haut färbenden Umsetzungsproduktes.

Nach alledem kann die Gefahr einer nachträglichen Vergiftung durch diese Stoffe als belanglos angesehen werden.

c. Nitroglyzerin.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Sprengstoffen, die als wesentlichen Bestandteil Nitroglyzerin enthalten, also bei den Dynamiten, Kohlencarboniten usw. Das Nitroglyzerin ist leicht schon bei 40° C flüchtig. Vollzieht sich seine Verbrennung nicht in seiner Gesamtheit, so werden die entwickelten Gase dasselbe als Dampf mitreißen und umsomehr halten, je höher die Temperatur ist. Dies ist bei Sprengungen in tieferen Bergwerken ziemlich sicher zu erwarten. Ändern sich die physikalischen Bedingungen, dann findet naturgemäß auch eine Kondensation der Dämpfe statt. Bei den Sprengungen am New Croton Aquaeduct, wo man Grund zu der Annahme zu haben glaubte, daß gewisse Erscheinungen in den akuten Vergiftungen von Arbeitern auf Nitroglyzerin zurückzuführen wären, sammelte man die Explosionsgase kurz nach Dynamitsprengungen in einem abgekühlten Gefäße und konnte einen kleinen Prozentsatz von Nitroglyzerin am Boden finden.

Was diesen Dampf so besonders unangenehm macht, ist die

1) L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie 2. Aufl. 1897, S. 213 und in der großen französischen Ausgabe 1903, S. 510.

leichte Aufnehmbarkeit in das Blut, von allen zugänglichen Schleimhäuten und sogar von der unverletzten Haut aus, sowie die Schnelligkeit der Giftwirkung. Die individuelle Disposition spielt hierbei eine große Rolle. Es gibt Menschen, für die das Betreten eines Raumes, in dem Nitroglyzerin verarbeitet wird, oder das Anfassen eines mit wenig Nitroglyzerin beschmierten Türgriffes alsbald von Kopfschmerzen und anderen Symptomen gefolgt ist. Andererseits findet bei gewissen Menschen auch Kumulation von Giftwirkungen und Gewöhnung an das Gift statt.

Es ist schwer, wenn nicht gar unmöglich allein aus den Symptomen einer Vergiftung durch Explosionsgase den eventuellen Anteil, den Nitroglyzerin an ihnen hat, festzustellen, da die markantesten von ihnen sich mit denen des Kohlenoxyds decken. Zu diesen gehören: Kopfschmerzen, die gewöhnlich durch den Genuß von alkoholischen Getränken zunehmen, Schwindel, Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Schwäche, beziehungsweise Lähmung der Glieder.

Wenn in Explosionsgasen Nitroglyzerindampf vorhanden ist, dann würden die entsprechenden Kohlenoxydsymptome sich verstärken können. Als Sonderwirkung des Nitroglyzerins ließen sich vielleicht ansprechen: Brennen im Halse, schnell erscheinender Blutandrang zum Kopf mit Pulsieren der Schläfenarterien, Intermittenz des Pulses und Cyanose. Objektiv würde ein spektroskopisch erkennbarer Methämoglobingehalt des Blutes zwar nicht allein auf Nitroglyzerinwirkung, sondern eventuell auch auf das Eingewirkthaben von „nitrosen Gasen", d. h. Stickoxydverbindungen hinweisen. Aber selbst, wenn Nitroglyzerin in realer Konkurrenz mit dem Kohlenoxyd bei einem Menschen Funktionsstörungen erzeugt haben sollte, so würde es nie die Dominante sein, weil das Kohlenoxydgas in so großer Menge vorhanden ist und, wenn überhaupt, schnell und stark genug einwirkt, um den Vorrang in den Vergiftungssymptomen zu behaupten.

2. Abnorme Zersetzungsprodukte des Sprengstoffs bei detonierendem und verpuffendem Schuß.

a. Stickoxyde.

Haben die bisherigen Auseinandersetzungen es wahrscheinlich gemacht, daß unzersetzte Teile von Sprengstoffen auch in die Atemluft gelangen können, daß aber nur von dem Nitroglyzerin eventuell eine schnelle additive Schädigung zu erwarten ist, die den Verlauf der Kohlenoxydwirkung nicht sonderlich zu beeinflussen vermag, so

wird die Beantwortung der weiteren Frage, ob neben den normalen gasigen Detonationsprodukten noch abnorme gasartige entstehen können, einen neuen toxischen Einfluß, nämlich Stickoxyde kennen lehren, der für den Verlauf der Vergiftung bedeutungsvoll werden kann.

Bei der normalen Detonation der modernen Sprengstoffe durch die Knallquecksilberinitialzündung sollen eigentlich keine Stickoxyde in den Schwaden auftreten. Theoretisch zersetzt sich z. B. das Nitroglyzerin bei der Explosion in Kohlensäure, Wasser, Stickstoff und Sauerstoff:

$$C_6H_{10}N_6O_{18} = 6CO_2 + 5H_2O + 3N_2 + {}^1/_2O_2$$

Aber so wie in der Praxis hierbei auch schon Kohlenoxyd entstehen kann, so bilden sich bei Sprengungen in kleinen Ladedichten Stickoxyde. Ihre Bildung ist vielleicht so zu erklären: Durch den Initialimpuls der Sprengkapsel wird die Hauptmenge des Sprengstoffes zur Detonation gebracht. Ein kleiner Teil aber kann sich der Detonation entziehen und wird fortgeschleudert. Dieser Anteil wird von der sehr heißen Explosionsflamme auf seine Verpuffungstemperatur erwärmt und kommt durch die Wärmewirkung zum Zerfall. Bei dieser Art der Zersetzung, der Verpuffung, die in der Praxis bei Sprengungen nicht selten erfolgt, und die man als Auskochen des Schusses bezeichnet, entstehen Stickoxyde unter Umständen in so beträchtlichen Mengen, daß eine schwere Vergiftung die Folge ihrer Einatmung sein kann.

Wir haben geglaubt, hierfür quantitative Unterlagen unter Benutzung der folgenden Apparatur geben zu müssen (Fig. 3):

Ein starkwandiges einseitig zugeschmiedetes Eisenrohr A wurde an seinem unteren Ende auf Rotglut erhitzt. Die offene Seite des Rohrs war durch einen dreifach durchlochten Gummistopfen verschlossen, der vor dem Anbrennen durch Kühlung des oberen Teiles des Eisenrohrs mittels einer Bleischlange, durch die Wasser floß, geschützt wurde. Die größere der drei Bohrungen des Gummistopfens enthielt eine einfache Vorrichtung B, um den zu untersuchenden Sprengstoff in das erhitzte Rohr fallen zu lassen. Durch die anderen Bohrungen führten Glasröhren, die einen Luftstrom durch das Eisenrohr zu saugen gestatteten. Die abgesaugten Gase passierten eine Waschflasche mit Schwefelsäure C, die die Stickoxyde aus dem Gase aufnahm. Auf N O wurde nach dem Verfahren von Lunge untersucht. Die in das Rohr eingebrachten Sprengstoffmengen mußten klein sein. Es wurden je 0,5 g in 10 Portionen verteilt, in das erhitzte Rohr geworfen.

Wir erhielten folgende Ergebnisse:

Dynamit.

0,5 g Dynamit ergaben:
68 ccm NO bei 17° und 695,4 mm Druck.

Pikrinsäure.

0,5 g Pikrinsäure lieferten:
32 ccm NO bei 15° und 760 mm Druck.

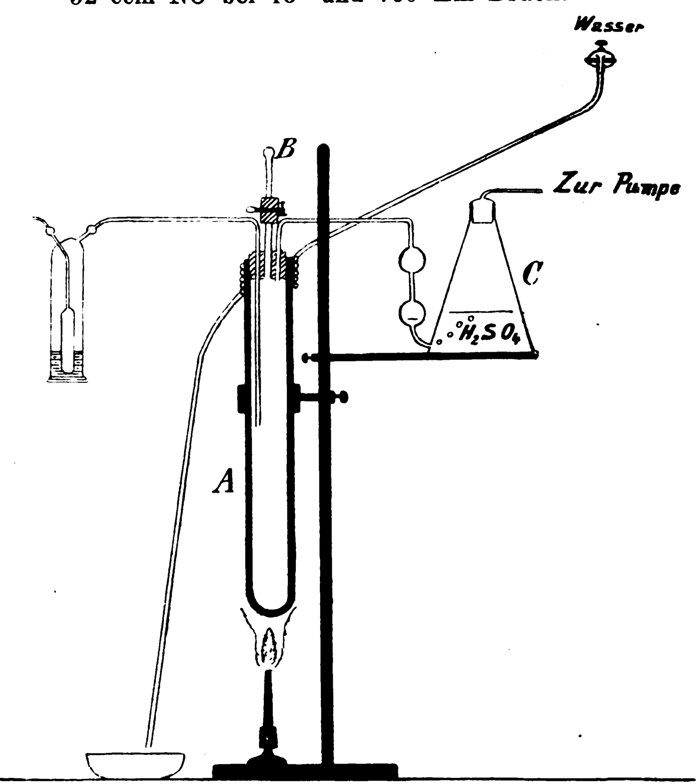


Fig. 3.

Trinitrotoluol.

0,5 g Trinitroluol, das
sich in dem Rohr ungleichmäßig zersetzte, ergaben 25 ccm
NO bei 15° und 760 mm Druck.

Hiermit ist, auch zahlenmäßig, erwiesen, daß sich unter den oben geschilderten Verhältnissen des Auskochens des Sprengschusses so sehr beträchtliche Mengen von Stickoxyden bilden, daß auch Gesundheitsstörungen von Menschen entstehen können, die ge-

nötigt sind, dieselben mit der Atmungsluft aufzunehmen. Die Umsetzung des Stickoxyds in das braungelbe Stickstoffdioxydgas bei Luft- oder Sauerstoffzutritt muß sich schnell vollziehen. An der Schleimhaut der tieferen Luftwege kommt es auch zur Bildung von anderen Stickstoffoxyden, von salpetriger Säure bezw. Salpetersäure. Die Giftgefährlichkeit der nitrosen Gase bei akuter und chronischer Einwirkung ist auch in ihren Einzelheiten eine der bestgekannten. Ihre insidiöse starke Spätwirkung in der Gestalt der entzündlichen Schwellung und dem dadurch bedingten Verschluß der Schleimhaut der feinen und feinsten Luftröhrenästchen nach auch nur leichten Anfangssymptomen überwiegt noch ein ähnliches Verhalten des Kohlenoxyds, das gewöhnlich ihr Begleiter auch bei ausgekochten Schüssen ist.

Die beim Verpuffen von Dynamit entstehenden, stechend riechenden und beim Einatmen das Gefühl der Erstickung erzeugenden nitrosen Gase haben oft Menschen getötet. Die Verlaufsart ist fast typisch: Ein Mann und ein Knabe atmeten etwa 5 Minuten die Gase eines ausgekochten Dynamitschusses ein. Der Knabe bekam als er an die frische Luft gebracht wurde, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel. Am anderen Morgen brachte man ihn in das Krankenhaus. Hier wies er starke Atemnot und Blausein auf und starb nach zwei Stunden. Bei der Sektion fand man ein starkes Lungenödem und punktförmige Blutungen an der Schleimhaut der Luftwege. Der Mann hatte noch weiter gearbeitet und erkrankte erst nach 12 Stunden schwer mit teilweiser Bewußtlosigkeit, hoher Pulszahl, beschleunigter Atmung und Blausein. Er hatte eine doppelseitige Lungenkongestion. Das Blausein hörte erst nach weiteren 12 Stunden auf. Genesung trat erst nach 4 Tagen ein.

Zur experimentellen Erhärtung solcher Erfahrungen und zum Zwecke der Feststellung der sich entwickelnden Mengen von Stickoxyden glaubten wir besondere Versuche an Tieren anstellen zu müssen.

Bei ihnen wurden die Bedingungen so gewählt, daß sie dem Auskochen des Sprengstoffs im Bohrloch möglichst nahe kamen. Die Sprengstoffe wurden deshalb nicht durch Knallquecksilber zur Detonation gebracht, sondern durch den Feuerstrahl einer Schwarzpulver-Zündladung im Trauzlschen Bleiblock zersetzt. Bei dieser Art der Zündung ergaben sich Zersetzungsgase, die ihrem Wesen und ihrer Menge nach mit denen, die bei der Verpuffung im Stahlrohr entstanden, fast identisch waren [1]. Alle

1) Vergl. den Versuch mit Dynamit.

durch Schwarzpulver-Zündladung zersetzten Sprengstoffe enthielten in ihren Zersetzungsgasen Oxyde des Stickstoffs. Ihre Menge war besonders groß, wenn sich viel Nitroglyzerin in dem Sprengstoff befand. So zeigte sich, daß beim Dynamit zirka $^2/_3$ des gesamten Stickstoffs als Stickoxyde abgespalten wurde.

Die Nitroglyzerin ärmeren Sprengstoffe gaben bei der Schwarzpulver-Zündung relativ geringe Mengen Stickoxyde, während Sprenggelatine sich wie Dynamit verhielt. Um auch einen Sprengstoff mit ca. 30 Proz. Nitroglyzerin in den Kreis der Untersuchungen zu ziehen, wurden mit Nitrocellulose-Nitroglyzerin-Pulver Versuche angestellt. Hier zeigten sich Stickoxyde in reichlicher Menge.

a. Sprenggase von einem auskochenden Dynamitschuß.

Durch den Zündstrahl einer Schwarzpulver-Beiladung wurden im Trauzlschen wenig verdämmten Bleiblock 10 g Dynamit zum Auskochen unter der Sprengkiste, in der sich ein Kaninchen befand, gebracht. Nach 30 Minuten wurde das Tier aus der Kiste herausgenommen und zeigte Atemnot. Der Kopf war nach vorn gestreckt, die Bewegungsfähigkeit aber nur wenig beeinflußt. Zu Tode chloroformiert, ließ sich in dem Blut der Vena jugularis der Methämoglobinstreifen nachweisen, der nur Stickoxyde als Ursache haben konnte. Außerdem wurde im Blute mit Sicherheit Kohlenoxyd gefunden. Nach Abfeuern des Schusses wurden aus der Kiste 4 Liter Gas durch 50 ccm Schwefelsäure abgesaugt. In diesen wurden nach der Lungeschen Methode 10,66 ccm NO gefunden. Unter der halben Kiste (230 Liter) waren demnach ca. 620 ccm Stickoxyd vorhanden. Das Gas aus dem Lungeschen Apparat wurde in eine Blutlösung übergeleitet. Sofort färbte sich das Blut braun und zeigte spektroskopisch den Methämoglobinstreifen.

b. Sprenggase von einem auskochenden Gelatinedynamitschuß.

Bei den Versuchen, den auskochenden Schuß mit Gelatinedynamit durch Schwarzpulverzündung nachzuahmen, stießen wir auf Schwierigkeiten, da bei dieser Art der Zündung meistens nicht die gesamte Menge des Sprengstoffs sich zersetzte, sondern ein beträchtlicher Anteil fortgeschleudert wurde. Als 15 g Gelatinedynamit unter der halben Sprengkiste zum Auskochen durch Schwarzpulver-Beiladung gebracht wurden und ein Versuchskaninchen 35 Minuten unter der Kiste geatmet hatte, zeigte sich bei dem Tier vollkommene Bewegungsfreiheit, nur die Atmung war etwas abgesetzt und be-

schleunigt. In dem Blute des Tieres konnte Methämoglobin nicht nachgewiesen werden, sondern nur geringe Mengen Kohlenoxydhämoglobin.

Nach der Sprengung waren 2 Liter Gas durch Schwefelsäure geleitet worden, aus der nach der Lungeschen Methode 4,5 ccm Stickoxyd entwickelt werden konnten. Nach der Oxydation des Stickoxyd zu Stickstoffdioxyd wurde letzteres in Blutlösung geleitet und gab Methämoglobin. Nach der Analyse waren unter der halben Kiste zirka 45 ccm Stickoxyd gefunden worden. Ob die Zersetzung des Sprengstoffs vollständig durch die Schwarzpulverzündung bewirkt wurde, wird angenommen, konnte aber nicht festgestellt werden.

c. Sprenggase von auskochenden Kohlencarbonitschüssen.

Unter der halben Sprengkiste wurden 10 g Kohlencarbonit im Trauzlschen Bleiblock mit Schwarzpulver-Zündung zur Zersetzung gebracht. Ein Kaninchen, das 20 Minuten unter der Kiste geatmet hatte, zeigte nur leichte Vergiftungssymptome. Es war etwas schwach auf den Beinen, atmete auch etwas tief und beschleunigt, hatte aber noch die volle Bewegungsfreiheit und erholte sich schnell. Die entwickelten Gase färbten Jodkalium-Stärkelösung blau, ihr Gehalt an salpetriger Säure war aber sehr gering, sodaß eine quantitative Bestimmung der Stickoxyde unterblieb.

Ein Kaninchen verblieb unter den gleichen Bedingungen 30 Minuten unter der Kiste. Nach dieser Zeit waren die Bewegungsstörungen stärker. Man konnte das an den Hinterläufen wenig auf Druck empfindliche Tier auf die Seite legen, ohne daß Sträuben eintrat. Die Atmung war stark vertieft und abgesetzt. Die Ohrgefäße waren erweitert, das Blut enthielt kein Methämoglobin.

Um den eventuellen Gehalt der auskochenden Sprengstoffgase an Stickoxyd zu erhöhen, wurden 15 g Kohlencarbonit unter der halben Sprengkiste mit Schwarzpulver zur Zündung gebracht. Ein Kaninchen blieb 30 Minuten unter der Kiste den Sprengstoffgasen ausgesetzt. Nach dieser Zeit zeigte es leichte motorische Störungen erholte sich aber bald.

Um auf das Vorhandensein von Stickoxyden in den Sprengstoffgasen zu prüfen, wurden 4 Liter Gas durch Schwefelsäure geleitet. Ein Tropfen dieser Schwefelsäure färbte sich mit Diphenylamin blau. Ihre quantitative Untersuchung im Lungeschen Apparat ergab 1,25 ccm NO, sodaß in maximo unter der Kiste 55 ccm enthalten waren.

d. Blausäure.

Bei der Verpuffung von Sprengstoffen, die dem Auskochen im Bohrloche entspricht, besteht die Möglichkeit der Blausäurebildung. Der Versuch erwies die Richtigkeit der Annahme.

Es wurden 1,5 g Pikrinsäure in das zur Rotglut erhitzte Verpuffungsrohr allmählich eingetragen. Die Zersetzungsgase nahmen ihren Weg durch $^1/_{10}$ Normal-Silbernitratlösung. Der entstandene Niederschlag war durch metallisches Silber verunreinigt und wurde zur Identifizierung als Cyansilber mit verdünnter Schwefelsäure im Vacuum zersetzt und die freigemachte Blausäure von neuem in eine Vorlage mit Silbernitrat im Vacuum destilliert. Die Menge des ausgefällten Silbersalzes betrug 0,06 g = 0,012 g Blausäure. Die Identifizierung als Cyansilber erfolgte nach der Zersetzung mit Lauge durch die Berlinerblau-Reaktion sowie durch die Sulfocyanat-Reaktion.

Auch bei der Verpuffung von Trinitrotoluol und Kohlencarbonit wurde in gleicher Weise das Vorhandensein von Blausäure in den Verpuffungsgasen erwiesen.

Die Wahrscheinlichkeit, daß auch bei der regelrechten Detonation Blausäure in den Explosionsgasen auftritt, ist demnach außerordentlich groß, da eine geringe Menge des Nitrokörper enthaltenden Sprengstoffes sich sicher der Detonation entzieht und bei der hohen Temperatur verpufft. Die Menge der sich entwickelnden Blausäure kann aber immer nur so gering sein, daß sie als Giftkörper praktisch, unter den hier in Betracht kommenden Verhältnissen, nicht berücksichtigt zu werden braucht.

* * *

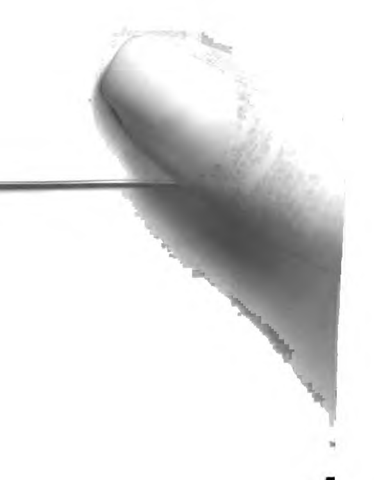
Nachdem so auf diesem toxikologisch bisher wenig bearbeiteten Gebiete neue Beurteilungsgrundlagen geschaffen worden sind, wird es notwendig werden, durch Versuche in großem Maßstabe unter anderem der weiteren Frage nachzugehen, ob und in welchem Umfange den Explosionsgasen im Kriege eine schädigende Rolle zukommen könnte.

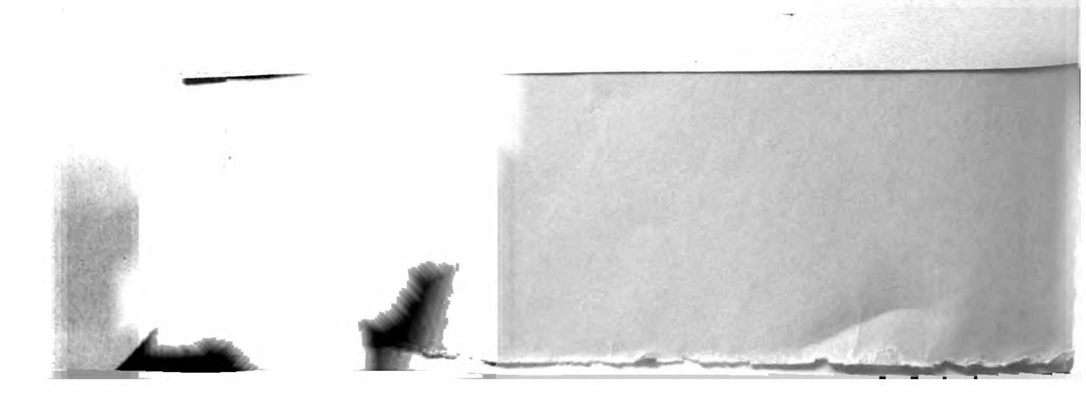
---

des Körpers, werden wir verlangen, daß die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung sich eingliedern in den gesamten Bau unserer Diagnostik. Das macht unzweifelhaft gewisse äußere Schwierigkeiten. Die Röntgenuntersuchung erfordert, wenn sie Wert haben soll, völlige Beherrschung der Methodik, große Übung und eine ganze Reihe technischer Kenntnisse. Dadurch kommt es leicht zu einer Spezialisierung des Untersuchers und nun folgen die Abwendung von dem großen Gebiet der inneren Medizin, Einseitigkeit und Überschätzung der eigenen Methode leider so häufig fast naturgemäß. Jetzt gibt es die Röntgendiagnosen, die ohne Zusammenhang mit dem Gesamtgebiet entstehen, und die, weil sie Beziehungen weder zur pathologischen Anatomie noch zur pathologischen Physiologie haben, gewissermaßen in der Luft stehen. Wenn solche Diagnosen weiter Auslegung fähig unter geheimnisvollen Andeutungen den Kranken, wie es modernen Gebräuchen entspricht, direkt gesagt werden, so ist das Unglück leicht fertig. „Die große Schlagader ist etwas erweitert, sonst nichts." „In der Gegend der Lungenwurzel ist ein Schatten, man muß an ein Aneurysma der Aorta oder an Drüsen oder an eine Geschwulst denken." Jetzt hat der Kranke seinen Schrecken und der Arzt weiß genau soviel wie vorher. Bekanntlich ist jede ernste Diagnose ein Rechenexempel, das sich aus den verschiedensten Größen zusammensetzt. Der einzelne Faktor wird verwendet, in Anrechnung gebracht nach seiner durch die klinische Erfahrung erwiesenen Wertigkeit. Die diagnostische Bedeutung vieler Röntgenbeobachtungen muß aber bei ihrer großen Jugend erst noch festgestellt werden. Vor allem ist sie zu messen am Maßstabe der pathologischen Anatomie. Diese Wissenschaft muß nun einmal die Grundlage eines großen Teils unserer Diagnostik bleiben, wenn wir nicht den Boden unter den Füßen verlieren wollen. Sie ist aber für die Röntgendiagnostik noch längst nicht ausreichend herangezogen. Auch mit der Gesamtheit der üblichen klinisch-diagnostischen Methoden ist die Radiologie noch nicht so innig verwebt, so daß sie nicht neben ihr, sondern in ihr steht. Der Verfasser dieses Buches hat als langjähriger Schüler Wilhelm Erb's sich genau so mit den alten diagnostischen Methoden beschäftigt, wie er durch ein unermüdliches Studium und die praktische Übung vieler Jahre das Röntgenverfahren beherrscht. Es lag ihm bei der Abfassung dieses Buches an einer organischen Verschmelzung des radiologischen Verfahrens mit den übrigen Methoden und das muß

meines Erachtens das Ziel der diagnostischen Bestrebungen auf diesem Gebiete sein. Dann bleiben wir von selbst auf dem sicheren Boden der Anatomie und Physiologie.

L. Krehl.











Handbuch
der
Frauenkrankheiten

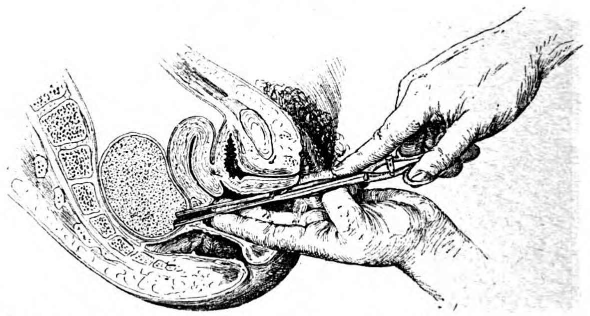
von

Prof. Dr. **M. Hofmeier** in Würzburg

Mit 200 Abbildungen im Text und 5 bunte Tafeln

14. vollständig umgearbeitete u. neu ausgestattete Auflage

Preis *M* 14—, geb. *M* 16.—



Punktion eines perimetritischen Abszesses mit Fraenkel'sche Troikartkanüle.

Dieses weitbekannte Handbuch der Frauenkrankheiten, das von Karl Schroeder begründet ist, erscheint in der jetzigen 14. Auflage vollständig neu ausgestattet. Die Abbildungen sind durchgängig durch moderne, künstlerisch ausgeführte neue Illustrationen ersetzt, auch Papier und Druck entsprechen den weitgehendsten Ansprüchen. Trotz dieser splendiden Ausstattung ist der Preis des Lehrbuches ein überaus niedriger.





















Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig

Lehrbuch
der
Haut- und Geschlechtskrankheiten

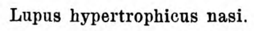
Für Studierende und Ärzte

von

Prof. Dr. **Edmund Lesser**

Direktor der Universitäts-Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Berlin





Lupus hypertrophicus nasi.

I. Teil
≡ Haut-Krankheiten ≡

Mit einem Anhang
Die Radiotherapie
von
Dr. **Frank Schultz**, Berlin

Mit 58 Abbildungen im Text und 9 farbigen Tafeln

Zwölfte ergänzte Auflage

Preis *M* 8.—,
gebd. *M* 9.25

═══ II. Teil Geschlechts-Krankheiten ═══

Mit 25 Abbildungen im Text und 10 farbigen Tafeln

Zwölfte umgearbeitete Auflage

Preis *M* 8.—, gebunden *M* 9.25



Zeitschriften

Archiv für die Geschichte der Naturwissenschaften und der Technik. Herausg. von Prof. von Buchka in Berlin, Prof. Stadtler in München und Prof. Sudhoff in Leipzig. 1. Band. *M* 20.—

Archiv, Deutsches, für klinische Medizin. Herausg. von Prof. von Krehl in Heidelberg, Prof. Moritz in Straßburg und Prof. Müller in München. 1.—95. Band. Preis je *M* 16.50

Archiv für Kriminal-Anthropologie und Kriminalistik. Herausg. von Prof. Gross in Graz. 1.—32. Band. Preis je *M* 12.50

Archiv für Ohrenheilkunde. Herausg. von Prof. Politzer in Wien und Prof. Schwartze in Halle. 7.—78. Band. Preis je *M* 13.50

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Herausg. von Prof. Naunyn in Baden-Baden und Prof. Schmiedeberg in Straßburg. 1.—60. Band. Preis je *M* 16.50

Monatsschrift für Unfallheilkunde und Invalidenwesen mit besonderer Berücksichtigung der Mechanotherapie und der Begutachtung Unfallverletzter und Invalider. Herausgegeb. von Prof. Thiem in Cottbus. 1.—15. Jahrgang. Preis je *M* 12.50



und Periodica

Zeitschrift, Deutsche, für Chirurgie. Herausgeg. von Prof. Bier in Berlin, Prof. Garrè in Bonn, Prof. Trendelenburg in Leipzig und Prof. Wilms in Basel. 1.–98. Band. Preis je *M* 16.50

Zeitschrift, Deutsche, für Nervenheilkunde. Herausgeg. von Prof. Erb in Heidelberg, Prof. Lichtheim in Königsberg, Prof. Schultze in Bonn und Prof. v. Strümpell in Wien. 1.—36. Band. Preis je *M* 16.50

Zeitschrift für soziale Medizin, Säuglingsfürsorge und Krankenhauswesen, sowie die übrigen Grenzgebiete der Medizin und Volkswirtschaft. Herausg. von Dr. Grotjahn in Berlin, Dr. Kriegel in Berlin, Prof. Lenhartz in Hamburg und Prof. Schlossmann in Düsseldorf. 1.—3. Band je *M* 12.50, 4. Band *M* 16.—

Jahresberichte des Landes-Medizinal-Kollegiums über das Medizinalwesen im Königreich Sachsen. 6.—38. Bericht auf die Jahre 1874—1906. Lex.-8. 1875—1908. Preis je *M* 4.—. (Bericht 1–5 erschien im Verlag von C. Heinrich in Dresden.)

Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Nervenärzte. I. Jahresversammlung gehalten zu Dresden am 14. und 15. September 1907. Preis *M* 2.—. II. Jahresversammlung gehalten zu Heidelberg am 3. und 4. Oktober 1908. Preis *M* 4.—

Freud'sche Ideogenitätsmoment u. seine Bedeutung im Manisch-Depressivem Irresein Kraepelin's. Dr. **Otto Gross**, Graz. *M* 1.20.

Arthritis deformans coxae und die Variationen der Hüftpfannenstellung von Dr. **Georg Preiser** in Hamburg. *M* 2.—.

Tastsymptom von Dr. **David Weisz**, Wien. *M* 1.50.

Augenärztliche Winke für den praktischen Arzt. Prof. **O. Schwarz**, Leipzig. *M* 1.20.

Behandlung der tabischen Ataxie mit Hilfe der Übung, Dr. **H. S. Frenkel**. Heiden. 132 Abbild. *M* 10.—, geb. *M* 11.25.

Ärztliche Technik. Handbuch. Prof. **H. Rieder**, München. 423 Abbildungen. *M* 10.—, geb. *M* 11.25.

Leitfaden für die klinische Krankenuntersuchung. Für die Praktikanten der medizinischen Klinik von Prof. Dr. **Adolf Strümpell**, Wien. Sechste, verbesserte und vermehrte Auflage. kart. *M* 1.25.

Tuberkulose, ihre Aetiologie, Prophilaxe und Therapie. Von Dr. **J. Goldschmidt**, Paris. *M* 3.—.

Terrain-Kurorte zur Behandlung von Kranken mit Kreislaufstörungen. Weil. Prof. **Oertel**. 2. Auflage von Dr. **B. Mazegger**, Meran. *M* 3.—.

Die Fermente und ihre Wirkung. Von Dr. **Carl Oppenheimer**, Berlin. 2. Auflage. *M* 12.—, geb. *M* 13.25. Vergriffen! Neue Auflage in Vorbereitung!



Klinische Mikroskopie des Harnes. Atlas. Prof. **H. Rieder**, München. 36 Taf. m. 167 Fig. in Farbendr. *M* 15.—, geb. *M* 17.—.

Erste Hilfe in Notfällen, für Ärzte bearbeitet. Prof. **G. Sultan**, Berlin und Dr. **E. Schreiber**, Göttingen. 78 Abbild. Geb. *M* 8.—.

Abriss der Arzneibehandlung für Polikliniken und junge Ärzte. 2. Auflage. Dr. **E. Frey**, Jena. Kart. *M* 2.40.

Vibrationsmassage. Lehrbuch. Oberarzt Dr. **Kurt Witthauer**, Halle a. S. 18 Abbildungen. *M* 4.—, geb. *M* 5.—.

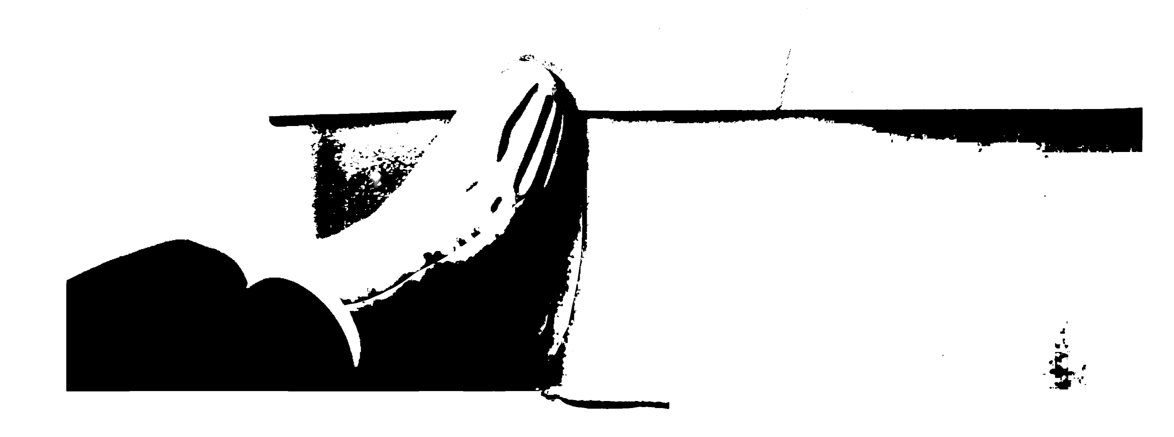
Probleme der Ernährung von Prof. Dr. **E. von Düring**, Dresden. *M* 2.—.

Gerichtliche Medizin. Vorschule. Dr. **H. Pfeiffer**, Graz. *M* 8.—, geb. *M* 9.25.

Über die Störung chemischer Korrelationen im Organismus. Prof. **L. Krehl**, Heidelberg. *M* 1.—.

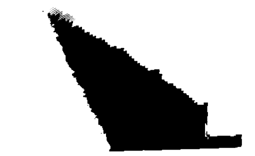
Kriminalistische Aufsätze. Von Prof. Dr. **Hans Gross**, Graz. 2 Bände à *M* 14.—, geb. *M* 15.25.

Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Beiträge zur Pathologie und Therapie der Stoffwechselvorgänge von Dr. med. **H. Schade**, Kiel. *M* 4.50, geb. *M* 5.75.









Druck von August Pries in Leipzig. 1909.

des Körpers, werden wir verlangen, daß die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung sich eingliedern in den gesamten Bau unserer Diagnostik. Das macht unzweifelhaft gewisse äußere Schwierigkeiten. Die Röntgenuntersuchung erfordert, wenn sie Wert haben soll, völlige Beherrschung der Methodik, große Übung und eine ganze Reihe technischer Kenntnisse. Dadurch kommt es leicht zu einer Spezialisierung des Untersuchers und nun folgen die Abwendung von dem großen Gebiet der inneren Medizin, Einseitigkeit und Überschätzung der eigenen Methode leider so häufig fast naturgemäß. Jetzt gibt es die Röntgendiagnosen, die ohne Zusammenhang mit dem Gesamtgebiet entstehen, und die, weil sie Beziehungen weder zur pathologischen Anatomie noch zur pathologischen Physiologie haben, gewissermaßen in der Luft stehen. Wenn solche Diagnosen weiter Auslegung fähig unter geheimnisvollen Andeutungen den Kranken, wie es modernen Gebräuchen entspricht, direkt gesagt werden, so ist das Unglück leicht fertig. „Die große Schlagader ist etwas erweitert, sonst nichts.“ „In der Gegend der Lungenwurzel ist ein Schatten, man muß an ein Aneurysma der Aorta oder an Drüsen oder an eine Geschwulst denken.“ Jetzt hat der Kranke seinen Schrecken und der Arzt weiß genau soviel wie vorher. Bekanntlich ist jede ernste Diagnose ein Rechenexempel, das sich aus den verschiedensten Größen zusammensetzt. Der einzelne Faktor wird verwendet, in Anrechnung gebracht nach seiner durch die klinische Erfahrung erwiesenen Wertigkeit. Die diagnostische Bedeutung vieler Röntgenbeobachtungen muß aber bei ihrer großen Jugend erst noch festgestellt werden. Vor allem ist sie zu messen am Maßstabe der pathologischen Anatomie. Diese Wissenschaft muß nun einmal die Grundlage eines großen Teils unserer Diagnostik bleiben, wenn wir nicht den Boden unter den Füßen verlieren wollen. Sie ist aber für die Röntgendiagnostik noch längst nicht ausreichend herangezogen. Auch mit der Gesamtheit der üblichen klinisch-diagnostischen Methoden ist die Radiologie noch nicht so innig verwebt, so daß sie nicht neben ihr, sondern in ihr steht. Der Verfasser dieses Buches hat als langjähriger Schüler Wilhelm Erb's sich genau so mit den alten diagnostischen Methoden beschäftigt, wie er durch ein unermüdliches Studium und die praktische Übung vieler Jahre das Röntgenverfahren beherrscht. Es lag ihm bei der Abfassung dieses Buches an einer organischen Verschmelzung des radiologischen Verfahrens mit den übrigen Methoden und das muß

meines Erachtens das Ziel der diagnostischen Bestrebungen auf diesem Gebiete sein. Dann bleiben wir von selbst auf dem sicheren Boden der Anatomie und Physiologie.

L. Krehl.

Vorwort.

Die Erfahrungen, welche ich bei langjähriger Beschäftigung mit der Anwendung des Röntgenverfahrens in der inneren Medizin an einem großen, meist auch klinisch mitbeobachteten Materiale gewonnen habe, veranlaßten mich zu dieser Arbeit.

Die rasche Entwicklung der Röntgenmethode hat es manchem inneren Mediziner unmöglich gemacht, dieses diagnostische Gebiet in vollem Umfange zu beherrschen. Die immer mehr anwachsende Literatur bedarf einer Zusammenfassung und kritischen Sichtung.

Die Beschränkung auf die Besprechung der Röntgenuntersuchung der Brustorgane ist mit gutem Grunde geschehen. Denn die Umwälzung in der Röntgenuntersuchung der Baucheingeweide, wie sie die letzte Zeit uns brachte, läßt eine Zusammenfassung und einen Überblick jetzt noch nicht zu.

Das Technische brauchte ich nicht weiter zu berücksichtigen; dafür existieren ausgezeichnete Lehrbücher, wie das von Albers-Schönberg, Gocht, Dessauer und Wiesner, Donath u. a. m. Ich will nur die medizinische Seite behandeln, etwa wie es Holzknecht in seinem Buche „Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide“ tat, welches 1901 erschien und noch heute für diesen Zweig des Röntgenverfahrens als klassisch bezeichnet werden darf.

Ich wollte aber nicht nur die Resultate der praktischen Anwendung des Röntgenverfahrens erörtern, sondern auch zeigen, welche Bedeutung die Röntgenmethode für die Aufklärung streitiger Fragen der Physiologie und der Pathologie gewonnen hat, und was sie noch leisten kann; wie sie auch für die wissenschaftliche Untersuchung und das Experiment zu verwenden ist.

H. Arnsperger.

Druck von August Pries in Leipzig. 79 10000409.

60. Band. 1. u. 2. Heft.

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

Sechzigsten Bandes Erstes und Zweites Heft.



LEIPZIG.
VERLAG VON F.C.W.VOGEL
1908

Ausgegeben 17. Dezember 1908.

INHALT.

Wir halten es für richtig, dass auch in diesem Archive für die naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter die Rechtschreibung Anwendung finde, welche von dem Vereine Deutscher Ingenieure vorgeschlagen ist, und wir bitten die Herren Mitarbeiter, sich in für uns bestimmte M. S. dieser Rechtschreibung bedienen zu wollen. Das Genauere über sie findet sich in: „Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter" von Hubert Jansen, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin-Schöneberg 1907.

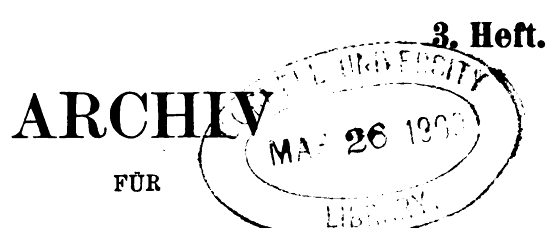
Baden-Baden, 8. Oktober 1907.

Der Redaktion des Archivs für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg in Straßburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

60. Band. **3. Heft.**



ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechzigsten Bandes Drittes Heft.

(Mit 1 Abbildung und 20 Kurven).



LEIPZIG.

VERLAG VON F.C.W.VOGEL

1909

Ausgegeben 9. März 1909.

INHALT.

Wir halten es für richtig, dass auch in diesem Archive für die naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter die Rechtschreibung Anwendung finde, welche von dem Vereine Deutscher Ingenieure vorgeschlagen ist, und wir bitten die Herren Mitarbeiter, sich in für uns bestimmte M. S. dieser Rechtschreibung bedienen zu wollen. Das Genauere über sie findet sich in: „Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter“ von Hubert Jansen, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin-Schöneberg 1907.

Baden-Baden, 8. Oktober 1907.

Der Redaktion des Archivs für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.

Beilage von **Julius Springer** in Berlin.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg in Straßburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

60. Band. 4. u. 5. Heft.

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechzigsten Bandes Viertes und Fünftes Heft.

(Mit 9 Kurven und 1 Abbildung im Text).



LEIPZIG,

VERLAG VON F.C.W.VOGEL

1909

Ausgegeben 12. Mai 1909.

INHALT.

Wir halten es für richtig, dass auch in diesem Archive für die naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter die Rechtschreibung Anwendung finde, welche von dem Vereine Deutscher Ingenieure vorgeschlagen ist, und wir bitten die Herren Mitarbeiter, sich in für uns bestimmte M. S. dieser Rechtschreibung bedienen zu wollen. Das Genauere über sie findet sich in: „Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter“ von Hubert Jansen, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin-Schöneberg 1907.

Baden-Baden, 8. Oktober 1907.

Der Redaktion des Archivs für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg in Straßburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



60. Band. 6. Heft.

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechzigsten Bandes Sechstes Heft.

(Mit 8 Kurven und 3 Abbildungen im Text).



LEIPZIG,
VERLAG VON F.C.W. VOGEL
1909

Ausgegeben 16. Juni 1909.

INHALT.

Wir halten es für richtig, dass auch in diesem Archive für die naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter die Rechtschreibung Anwendung finde, welche von dem Vereine Deutscher Ingenieure vorgeschlagen ist, und wir bitten die Herren Mitarbeiter, sich in für uns bestimmte M. S. dieser Rechtschreibung bedienen zu wollen. Das Genauere über sie findet sich in: „Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter“ von Hubert Jansen, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin-Schöneberg 1907.

Baden-Baden, 8. Oktober 1907.

Der Redaktion des Archivs für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg in Straßburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.







